

N° d'enregistrement
au C.N.R.S. A O 5757

THESE DE DOCTORAT D'ETAT
ES SCIENCES PHYSIQUE

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Maurice BARAN-MARSZAK

pour obtenir
le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : "APPLICATION DE LA METHODE DES CONDENSATIONS
THERMIQUES A LA SYNTHÈSE DES ROTENOÏDES"

soutenue le 23 Avril 1971

devant la Commission d'Examen

MM. PREVOST
MAITTE
MOLHO

Président
Examineurs

N° d'enregistrement
au C.N.R.S. A O 5757

THESE DE DOCTORAT D'ETAT
ES SCIENCES PHYSIQUE

présentée

A L'UNIVERSITE PARIS VI

par

Maurice BARAN-MARSZAK

pour obtenir
le grade de Docteur Es-Sciences

Sujet de la Thèse : "APPLICATION DE LA METHODE DES CONDENSATIONS
THERMIQUES A LA SYNTHÈSE DES ROTENOIDES"

soutenue le 23 Avril 1971

devant la Commission d'Examen

MM. PREVOST
MAITTE
MOLHO

Président
Examineurs

N° d'inscription
et C.N.R.S. A 0 5757

THÈSE DE DOCTORAT D'ÉTAT
ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

À L'UNIVERSITÉ PARIS VI

par

Maurice BACH-MARSHAN



la grande bibliothèque

Sujet de la Thèse : "APPLICATION DE LA MÉTHODE DES CONDENSATIONS
THERMIQUES À LA SYNTHÈSE DES ROTENONES"

réputée le 23 Avril 1971

devant la Commission d'Examen

Président	MM. PRÉVOST
Examinateurs	MATTE
	MOLHO

A la Mémoire de mes parents

Nous remercions particulièrement Monsieur D. MONTAUDO, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle, auprès duquel nous avons trouvé aide et appui, et qui nous a permis de mener nos études à bonne fin.

Nous exprimons notre reconnaissance à Monsieur MONTAUDO, Maître de Recherches, qui a guidé nos études.

Que Monsieur le Professeur G. MONTAUDO veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour nous avoir fait l'honneur de présider notre Jury.

Que Monsieur le Professeur P. MONTAUDO accepte notre reconnaissance pour avoir bien voulu être Rapporteur de notre Thèse.

A la Mémoire de Monsieur Charles MONTAUDO,
Scientifique, grâce à laquelle nous avons pu effectuer ces recherches,
Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle,
ainsi que Monsieur MONTAUDO, Directeur de Recherches et notre Parrain auprès
du C.N.R.S.,
notre inoubliable Maître qui, par son enthousiasme
scientifique et par la sollicitude qu'il a bien
voulu nous montrer, nous a encouragé à entreprendre
ce travail.

A nos parents adoptifs

Nous remercions particulièrement Monsieur D.MOLHO, Professeur au Muséum National d'Histoire Naturelle, auprès duquel nous avons trouvé aide et appui, et qui nous a permis de mener cette étude à bonne fin.

Nous exprimons notre reconnaissance à Monsieur MASSICOT, Maître de Recherches, qui a guidé nos débuts.

A un collègue

Que Monsieur le Professeur C.PREVOST veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude pour nous avoir fait l'honneur de présider notre Jury.

Que Monsieur le Professeur P.MAITTE accepte notre reconnaissance pour avoir bien voulu être Rapporteur de notre Thèse.

A nos enfants

Nous remercions la Direction du Centre National de la Recherche Scientifique, grâce à laquelle nous avons pu effectuer ces recherches, ainsi que Monsieur ROYER, Directeur de Recherches et notre Parrain auprès du C.N.R.S., dont l'intérêt pour notre travail ne s'est jamais démenti.

Enfin, nous n'oublions pas nos camarades et collaborateurs du Laboratoire de Chimie organique du Muséum National d'Histoire Naturelle, qui nous ont apporté leur aide efficace et leur sympathie.

INTRODUCTION

A mes parents adoptifs

Je me souviens de l'émotion que j'ai ressentie en arrivant dans votre maison, de la chaleur de votre accueil, de la confiance que vous m'avez témoignée.

Je me souviens de la joie que vous m'avez faite en me permettant de venir vivre avec vous, de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée.

En particulier, je me souviens de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée.

A ma femme

Après un long voyage, je suis heureux de vous retrouver, de vous retrouver, de vous retrouver.

Je me souviens de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée.

A mes enfants

Je me souviens de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée, de la confiance que vous m'avez témoignée.

INTRODUCTION

Nous nous sommes proposés d'étudier une nouvelle voie d'accès aux roténoïdes.

Nous avons, pour ce faire, essayé d'appliquer les synthèses par condensations thermiques non catalysées, méthodes mises au point dans notre Laboratoire.

En particulier, nous avons entrepris la condensation d'esters chromanone- β carboxyliques avec divers phénols. C'est le développement de ces recherches que nous présentons dans ce travail.

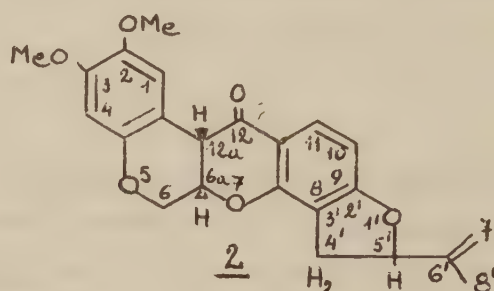
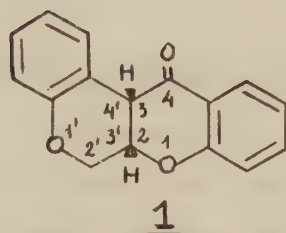
Après un bref aperçu historique sur les roténoïdes, nous décrirons les préparations et les propriétés des produits de départ.

Nous aborderons ensuite les condensations elles-mêmes en commençant par la synthèse de produits modèles et en prêtant une attention spéciale à l'obtention de roténoïdes naturels.

Au cours de ce travail nous ferons largement appel à l'interprétation des données spectrales, principalement à celles de R.M.N.

BREF APERÇU SUR LES ROTENOÏDES

Les roténoïdes sont des substances doublement hétérocycliques dérivées de la chromanno (3'-4') chromanone (2-3) : 1 .



HISTORIQUE

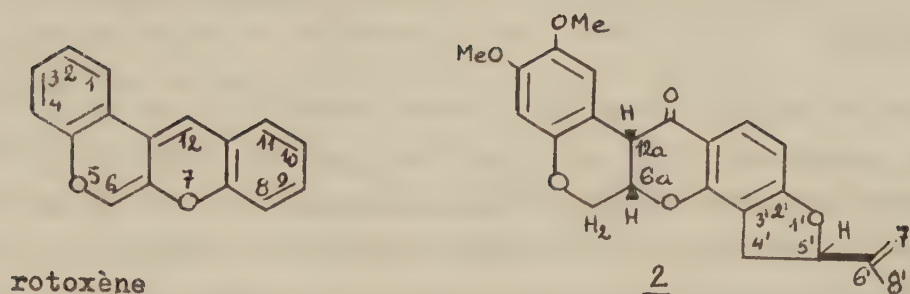
La roténone 2 est le plus complexe et le plus anciennement connu des roténoïdes. Isolé en 1892 par Geoffroy de Robinia Nicuo (1), c'est Nagai qui, en 1902, l'isolant de Derris elliptica (2), lui donna son nom définitif.

Il a fallu attendre 1932 pour que sa structure soit élucidée en même temps par Butenandt (3), La Forge (4), Takai (5) et Robertson (6).

Ce n'est cependant qu'en 1961 que Buchi et Crombie ont précisé sa stéréochimie (7). Cette même année une synthèse totale fut proposée par Miyano et Matsui (8).

NOMENCLATURE

En 1961, Buchi et Crombie (7) proposèrent une nomenclature ayant pour base le rotoxène.



rotoxène

A la roténone serait attribuée la qualification :
6a β , 12a β tétrahydro-4',5' diméthoxy-2,3 isopropényl-5' β furanno-
rotoxène (3'-2', 8-9) 6H one-12.

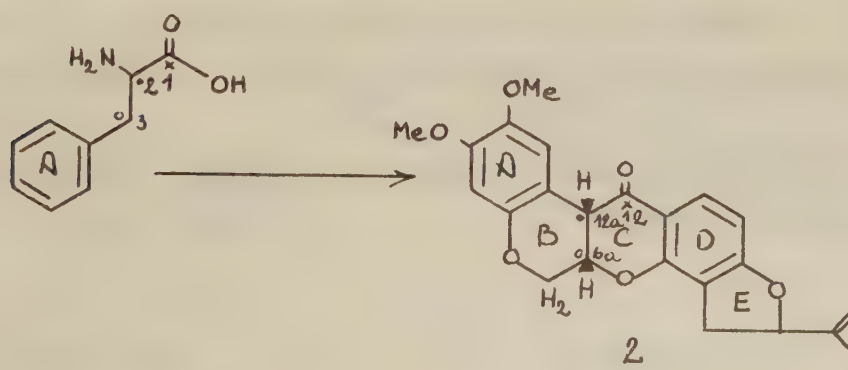
BIOGENESE ET CLASSIFICATION

Les roténoïdes se retrouvent bien localisés dans les racines (rotène en japonais) de soixante-dix espèces de Légumineuses du genre Derris, Longocarpus, Pachyrrhisus, etc... où ils sont aux côtés de diverses flavones, isoflavones et même α -pyrones (9,10,11,12).

On comprend mieux la diversité des structures décrites pour ces composés, ainsi que la présence des substances voisines qui les accompagnent, si l'on parcourt les publications récentes sur la biogénèse des roténoïdes.

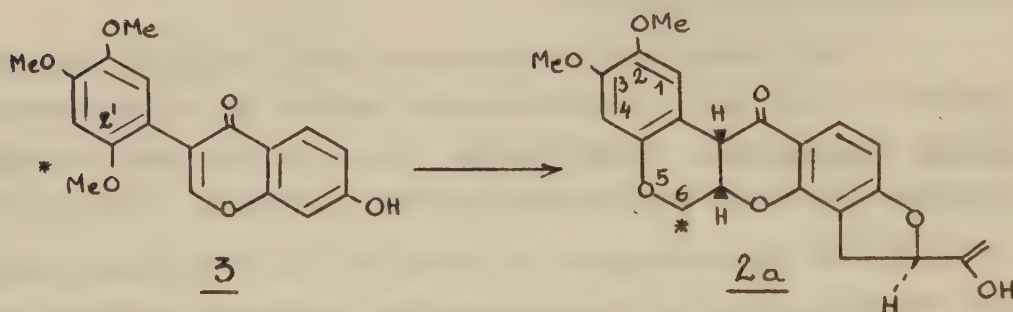
Grâce aux travaux de Crombie et coll. (13), on sait que la roténone est élaborée par Derris elliptica en partie selon la voie classique dite des acides shikimique et préphénique.

Les expériences faites à partir de la phénylalanine marquée au ^{14}C successivement en 1, 2 et 3 montrent :



- que le noyau aromatique de la phénylalanine fournit le cycle A de la roténone,
- que le noyau A migre à un moment donné de la position 3, qu'il occupait au départ, à la position 2 et que, dès lors, C-1, C-2 et C-3 de l'acide aminé fournissent successivement C-12, C-12a et C-6a de la roténone 2. Ce résultat est important dans la mesure où le processus biogénétique suivi pour l'élaboration du système A-C-D des roténoïdes est le même que celui suivi pour la biogénèse des isoflavones en général, qui a été étudiée par Griesbach (14).

Crombie et coll.(15) ont montré qu'une méthoxy-2' (¹⁴C) isoflavone 3 était convertie en amorphigénine 2a par les graines en germination d'Amorpha fruticosa.



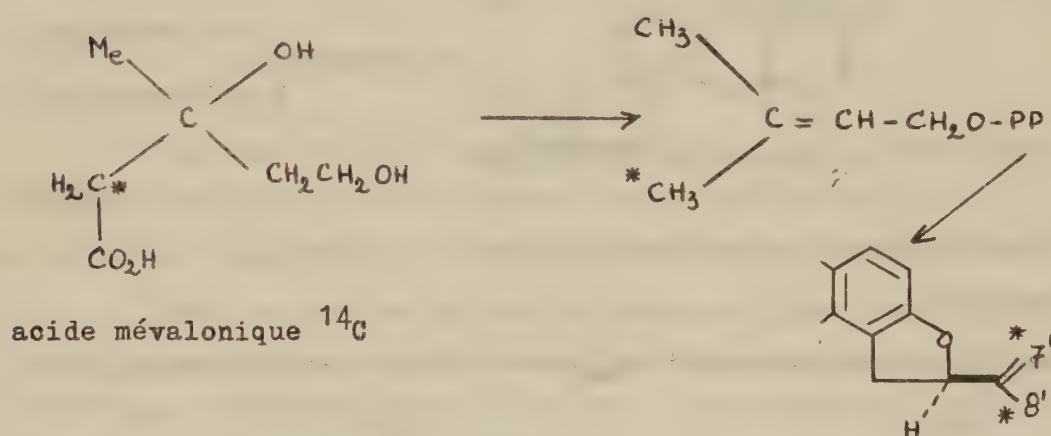
La preuve qu'une isoflavone du type 3 est bien un précurseur possible de roténoïdes est fournie également par le fait que cet intermédiaire a été isolé des graines précédentes. Ce passage aux roténoïdes par l'intermédiaire des isoflavones avait déjà été supposé par divers chercheurs qui, comme nous le verrons dans le chapitre des méthodes de préparation, se sont inspirés de la voie biogénétique lors de leurs synthèses.

Crombie et coll. ont montré d'autre part (16) que, par l'emploi de méthionine marquée $\text{CH}_3^* - \text{S} - \text{CH}_2 - \underset{\text{NH}_2}{\text{CH}} - \text{COOH}$, on retrouvait la radioactivité localisée sur les méthoxyles en 2 et en 3, ainsi que sur le carbone 6 de la roténone.

Si l'on admet que le cycle D se forme comme pour les iso-flavones par la voie des acétates (17a) et malonates, on explique bien la formation des cycles A.B.C.D.

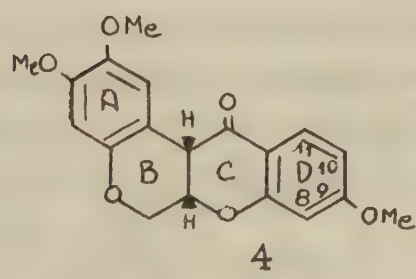
Formation du cycle E

Il ressort de l'examen précédent que ce cycle doit certainement se former en dernier lieu. Etant de nature terpénique, la règle de l'isoprène s'y applique parfaitement et les travaux récents de Masayuki et Mitsuo (18) montrent comment, en partant de l'acide mévalonique-2 (^{14}C), on obtient la roténone marquée en C-7' et C-8'.

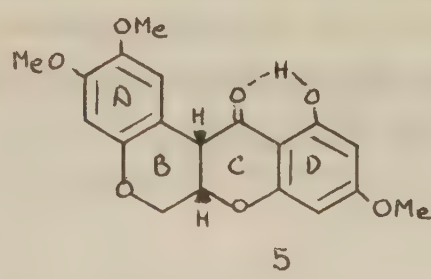


Nous retrouvons bien pour les roténoïdes les grands schémas biogénétiques décrits pour les flavones (19) et isoflavones (17a) avec en plus certains mécanismes connus qui s'appliquent plus particulièrement aux cas d'espèces.

Partant de ces données, nous comprenons mieux la formation des roténoïdes simples tétracycliques isolés assez récemment de Mundulea sericea.



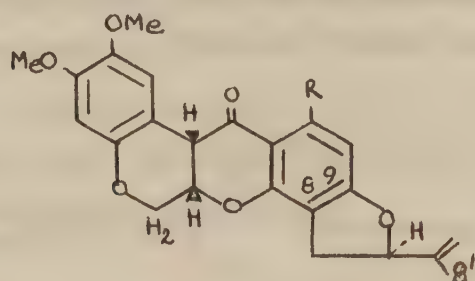
Mundusérone (20)



Sermundone (21)

Ces composés forment, semble-t-il, l'édifice de base à partir duquel sont engendrés les roténoïdes pentacycliques par addition d'une unité isoprénique qui peut se greffer, selon les cas, en 8 ou 10 et se refermer sur l'hydroxyle en 9 suivant deux processus :

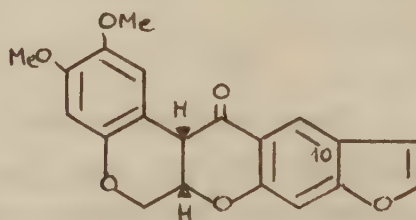
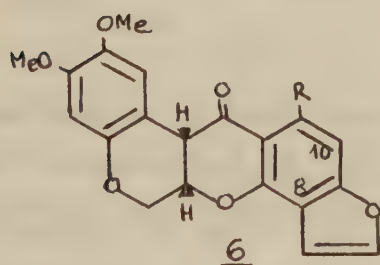
a) Nous avons vu précédemment la formation du cycle dihydro-4',5' isopropényl-5' furanne qui conduit à :



R = H roténone 2 (17b)
R = OH sumatrol

L'amorphine est un hétéroside formé de la roténone (R= H) et du viciainose en 8' .

Une évolution légèrement différente (17c) pouvant conduire à :



isoelliptone

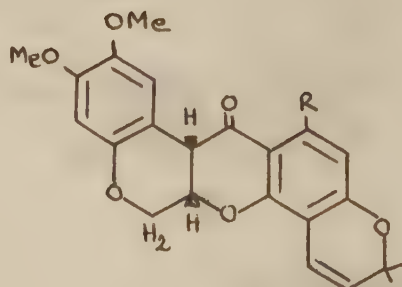
R = H elliptone

R = OH malaccol

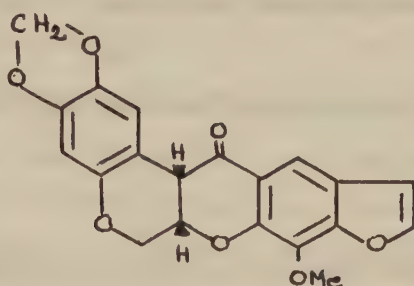
b) Si la chaîne isoprénique se cyclise selon un autre processus (17d) on a :

R = H dégueline

R = OH α -toxicarol



Signalons l'existence d'une deuxième série de composés moins étudiée, contenant un méthylène dioxy en 2-3 au lieu de diméthoxy, comprenant entre autres la pachyrrhizone et la dolinéone.



pachyrrhizone

Une même plante, comme Derris malaecensis, peut contenir plusieurs de ces composés associés à des isoflavones (22) .

Tous les roténoïdes ont la même configuration absolue qui est S pour le carbone 6a et pour le carbone 12a, si bien que les cycles B et C sont cis l'un par rapport à l'autre. Le carbone 5' est R lorsqu'il donne lieu à isomérisation. 2.

TOXICITE

Si l'on connaît depuis déjà longtemps les propriétés ichthyotoxiques de ces composés, d'ailleurs employés par les indigènes d'Asie pour la pêche frauduleuse, ils ne sont en usage que depuis relativement peu d'années comme insecticides.

Les biochimistes ont consacré, récemment, un grand nombre de travaux concernant le mode d'action du toxique. On sait maintenant que ce sont des poisons qui se fixent sur la cellule et bloquent, au niveau des mitochondries, la respiration cellulaire (23) : c'est-à-dire qu'ils empêchent à différents niveaux le transfert de charges ; par exemple : au niveau $NADH \longrightarrow NAD^+$ ou au niveau de certains cytochromes. Ce sont des poisons respiratoires du même genre que le CO ou HCN (24).

Bien des problèmes restent encore à résoudre, telle l'étude des sites de la molécule roténoïdique responsables de la toxicité. Aussi était-il intéressant d'avoir plusieurs méthodes de synthèse donnant la possibilité d'intégrer éventuellement des carbones marqués en divers points des roténoïdes dont on se propose de tester l'activité physiologique.

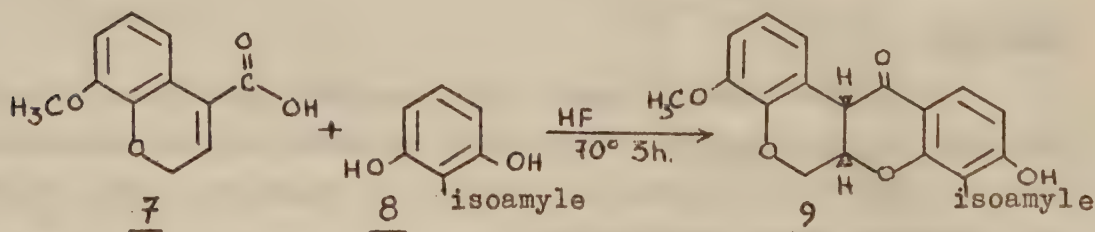
Notons que de telles études sont d'ores et déjà entreprises au Japon (26).

METHODES DE SYNTHÈSE DES ROTENOÏDES ET DES DEHYDROROTENOÏDES

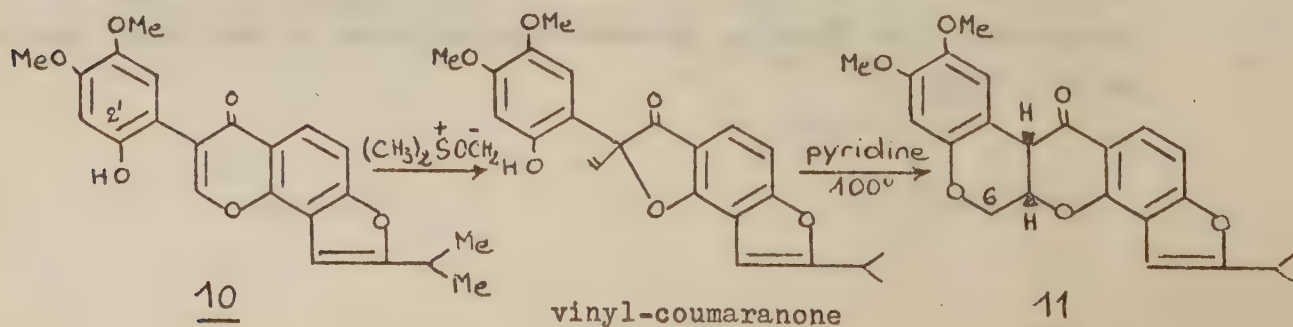
Il y a très peu de travaux s'orientant vers la synthèse directe de roténoïdes du type 1, c'est-à-dire ayant la liaison en 6a - 12a réduite.

I.- Synthèse directe de roténoïdes.

a) Lors de ses études sur la synthèse de diverses chromanones, Offe (27) a condensé l'acide chromène-3 carboxylique-4 7 avec un dérivé du résorcinol 8 en présence d'acide fluorhydrique et a supposé que l'un des produits de cette réaction avait la structure roténoïdique 9.

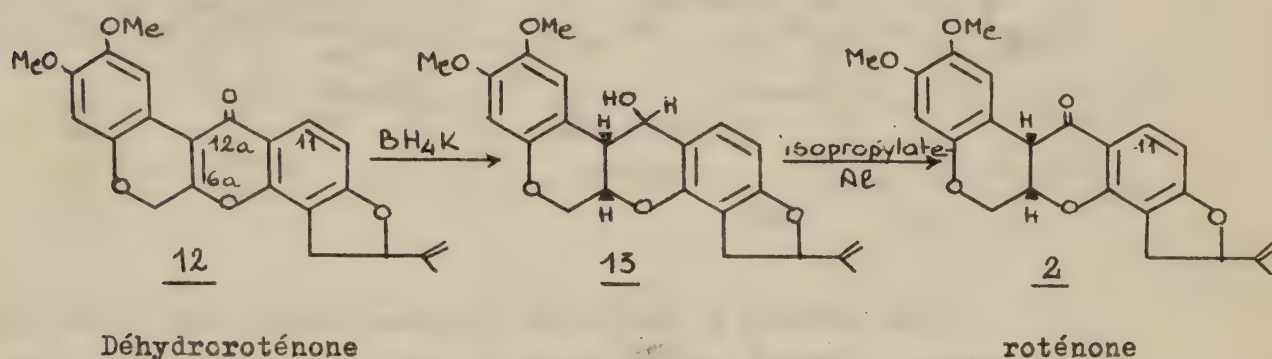


b) Tout récemment, Crombie et coll. (28), voulant se rapprocher du processus biogénétique, ont proposé une méthode directe de synthèse de l'isoroténone 11 à partir d'une hydroxy-2' isoflavone 10, le réactif employé pour introduire le carbone 6 étant le méthylure de diméthyl-sulfoxonium.



Toutes les autres méthodes, ayant conduit à l'obtention de substances naturelles dans cette série, passent par l'intermédiaire des déhydroroténoïdes 12, qui possèdent une double liaison en 6a - 12a et forment un second groupe de substances naturelles auquel appartient la déhydroroténone 12.

Le passage des composés 12 aux roténoïdes 2 est généralement réalisé par une réduction selon Matsui (29), qui consiste à transformer, par action du borohydrure, la chromone de structure 12 en chromanol 13, qui est réoxydé en chromanone du type 2 par une réaction d'Oppenauer.



Cependant, dans certains cas, notamment où l'on a un hydroxyle en 11, il est nécessaire de faire appel à la réduction catalytique (30).

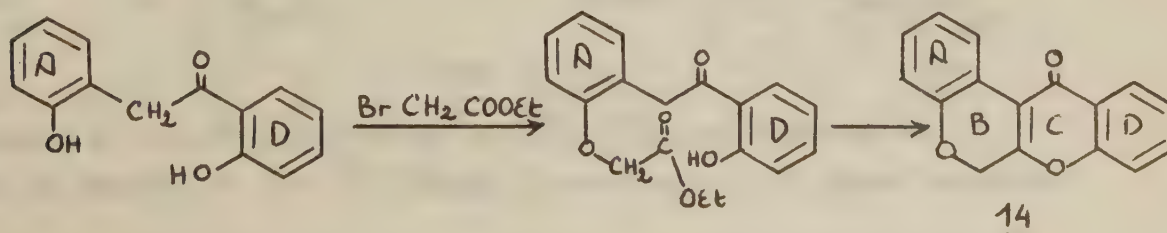
C'est donc à la synthèse de déhydroroténoïdes que se sont attachés de nombreux chercheurs.

II.- Synthèse de déhydroroténoïdes.

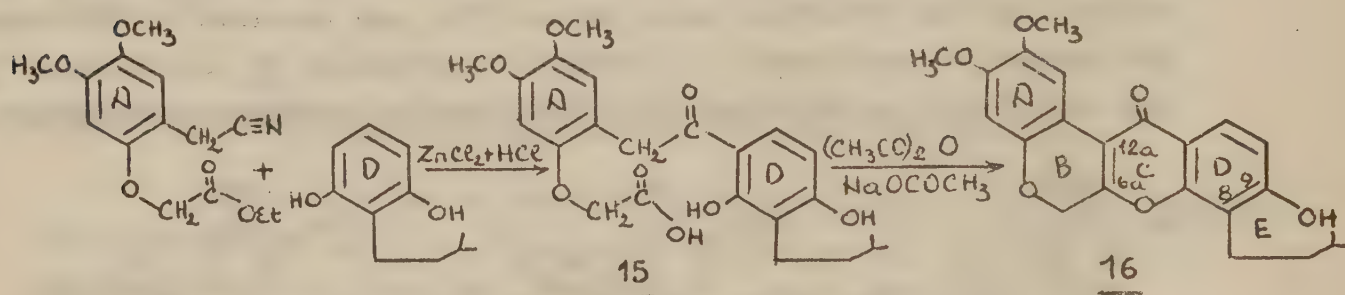
A) Par l'intermédiaire d'une désoxybenzoïne.

Dans la plupart de ces synthèses, on trouve une étape conduisant à l'obtention d'une désoxybenzoïne, qui contient les noyaux A et D en des positions préfigurant la molécule à édifier.

a) Une première synthèse du tétracycle roténoïdique 14 a été réalisée par La Forge en 1933 (31), selon le schéma suivant :

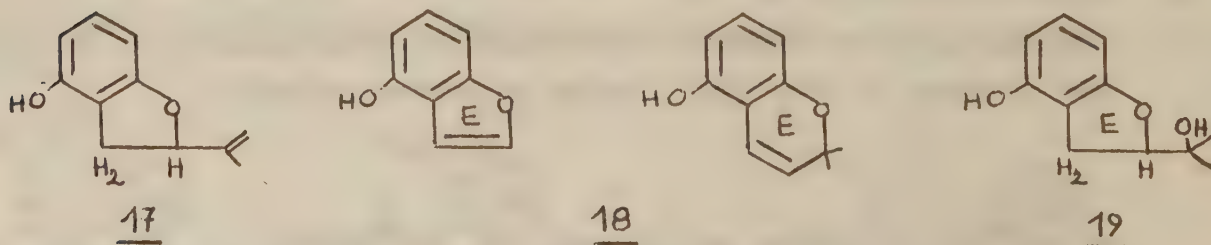


b) Cette même année, Robertson, en faisant agir, par une réaction acido-catalysée de Hoesch (32), l'acétonitrile d'un ortho- aryloxy-acétate avec un phénol polyhydroxylé, a obtenu des désoxybenzoïnes plus élaborées 15 qui, par condensation intramoléculaire ultérieure, fournissaient la chroméno-6a-12a chromone 16 .



Cette méthode a été depuis largement appliquée, aussi bien par Robertson lui-même que par d'autres groupes de chercheurs, et a permis de préparer de nombreux roténoïdes tétracycliques, tels la déhydromundusérone 48 (33) et des composés du type 16 ayant une chaîne en 8, préfigurant le cycle E (34).

La majorité des roténoïdes naturels sont pentacycliques et le cinquième cycle est généralement insaturé. S'il était théoriquement possible de les obtenir en employant les phénols du type 17, 18, en fait, et Matsui l'a bien montré (8), dans les conditions de la réaction de Hoesch, le cycle E s'ouvre. Pour tourner cette difficulté, on emploie des phénols où l'hétérocycle E est saturé (35,36,30) et l'on recrée la double liaison en fin de synthèse (30,36).



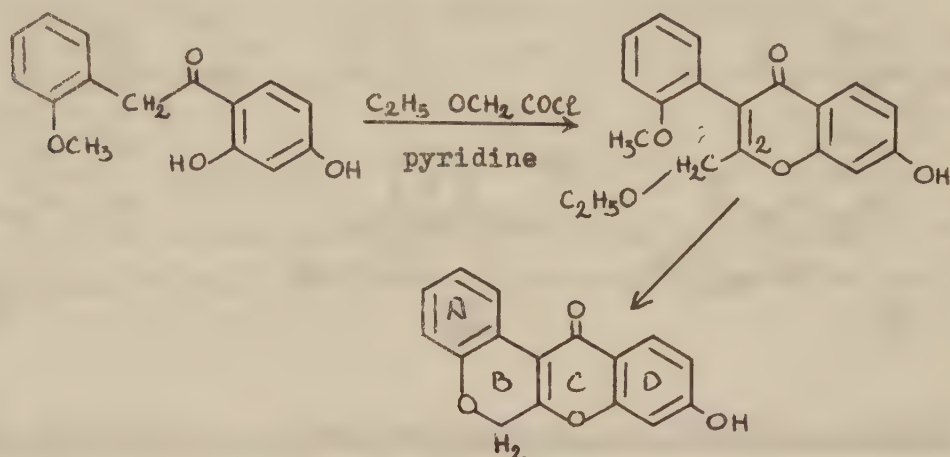
De la même manière, Miyano et Matsui, lors de la première synthèse totale de la roténone 2 (1961) (8) par la méthode de Robertson,

employèrent non pas le tubanol 17, mais son dérivé provenant de l'hydratation de la double liaison extracyclique 19.

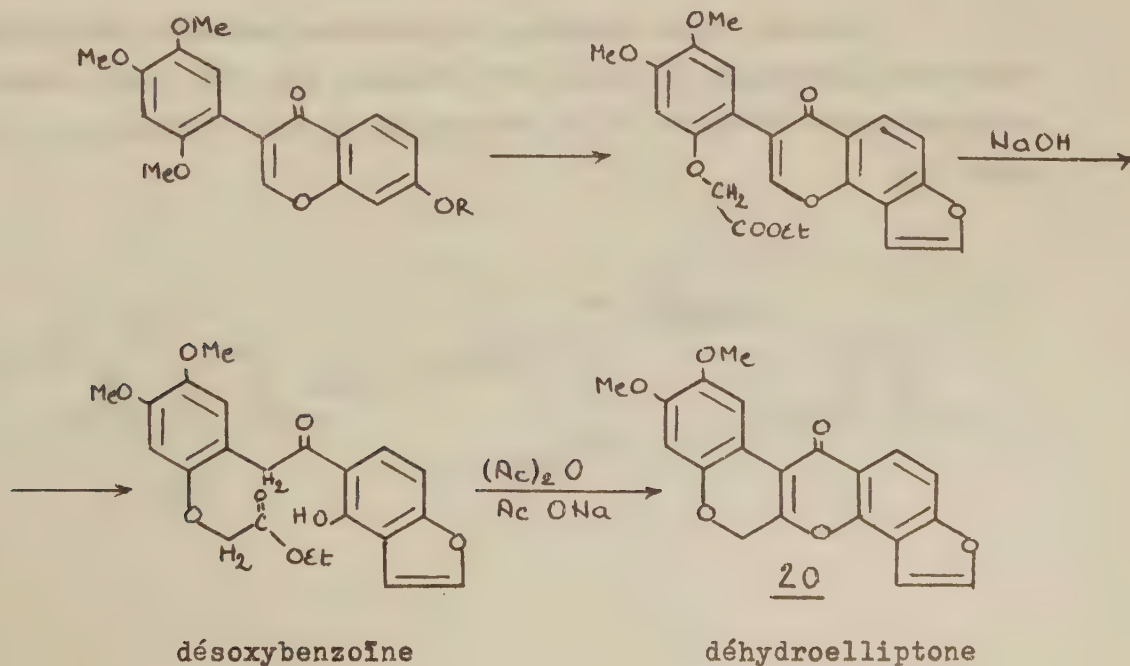
c) Méthode de Seshadri (37)

Elle consiste à préparer des isoflavones à partir des désoxybenzoïnes.

Les isoflavones ont un substituant transformable en 2 (38,39) qui permet de passer aux roténoïdes par création du cycle B.

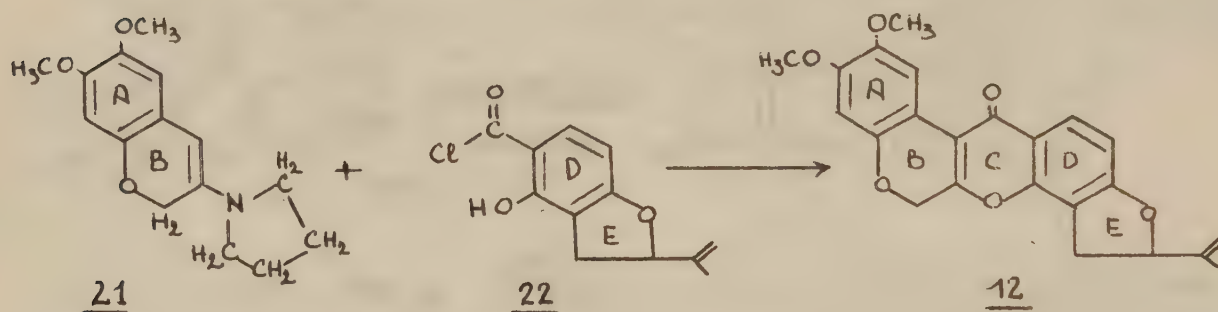


d) Selon une autre méthode (40) Seshadri passe d'une isoflavone, convenablement substituée, à une désoxybenzoïne qui est alors cyclisée en déhydroroténoïde 20.



B) Synthèse directe de la déhydroroténone par l'intermédiaire d'une énamine (Miyano 1965) (41).

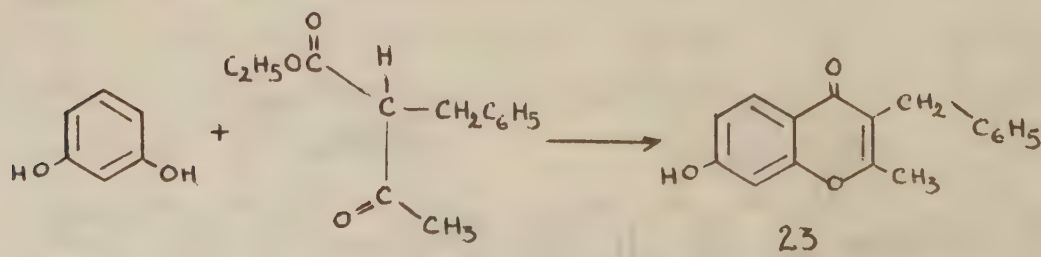
Cette méthode consiste à souder deux molécules ayant l'une les cycles A et B, l'autre les noyaux D et E , pour créer directement le déhydroroténoïde à cinq cycles ayant tous les substituants en position définitive. C'est ainsi qu'en condensant la diméthoxy-6,7 chromanone-3 pyrrolidine énamine 21 avec le chlorure de l'acide tubaïque 22 , on obtient directement la déhydroroténone 12 .



NOUVELLE SYNTHÈSE DE DEHYDROROTENOÏDES PAR APPLICATION DE LA "CONDENSATION THERMIQUE"

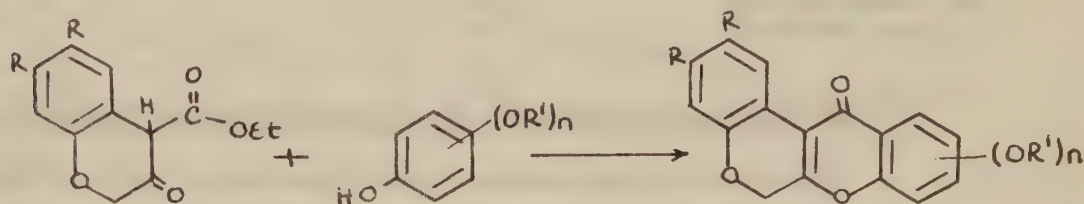
De nombreuses chromones naturelles, flavones (42), xanthones (43) et autres substances naturelles ont été préparées par la réaction dite de "condensation thermique non catalysée".

Citons, pour mémoire, la première condensation thermique réalisée par C.Mentzer, D.Molho et P.Vercier dès 1951 (44) entre le benzyl-acétylacétate d'éthyle et le résorcinol et qui aboutissait à une chromone 23



Cette réaction, par le choix des phénols libres ou substitués, ainsi que par celui des β -cétoesters, permettait d'envisager l'obtention d'un grand nombre d'hétérocycles très divers.

Partant du fait que les roténoïdes sont des chroméno-chromones, nous avons cherché à appliquer à leur synthèse la condensation thermique entre un β -cétoester du type carbéthoxy-4 chromanone-3 et un phénol approprié pour aboutir aux déhydroroténoïdes (71, 73).



Il nous fallait donc d'une part tester la réactivité de ce type de β -cétoester, d'autre part suivre l'orientation prise par ces condensations.

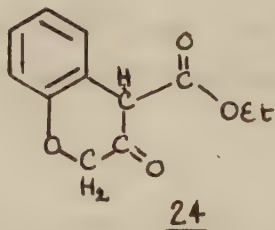
CHAPITRE I

MATIERES PREMIERES

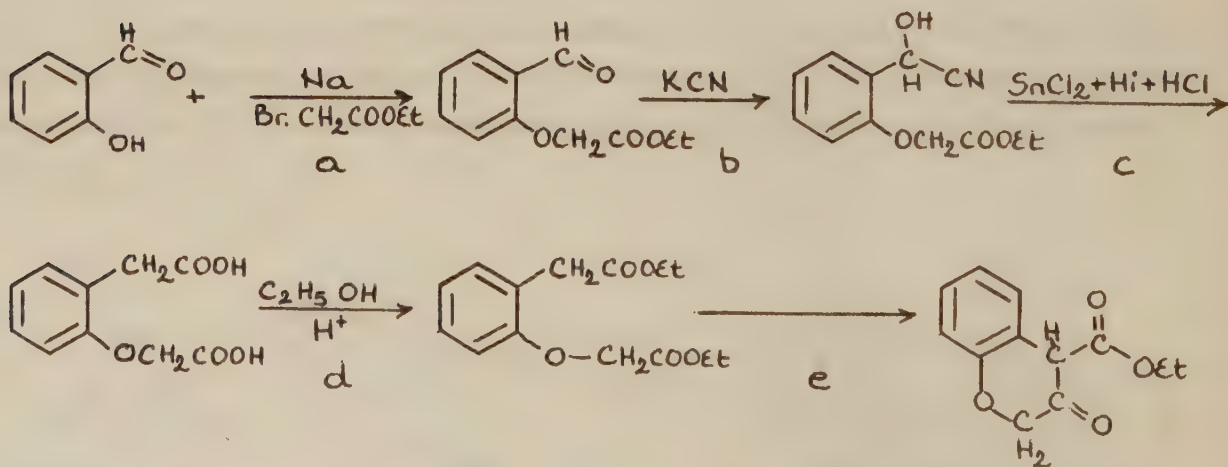
I.- β -CETOESTERS

1°) Synthèse et propriétés de la carbéthoxy-4 chromanone-3 24

Au cours de nos essais préliminaires et afin d'accéder aux modèles proches des substances naturelles, nous avons employé comme β -cétoester la carbéthoxy-4 chromanone-3 24 .

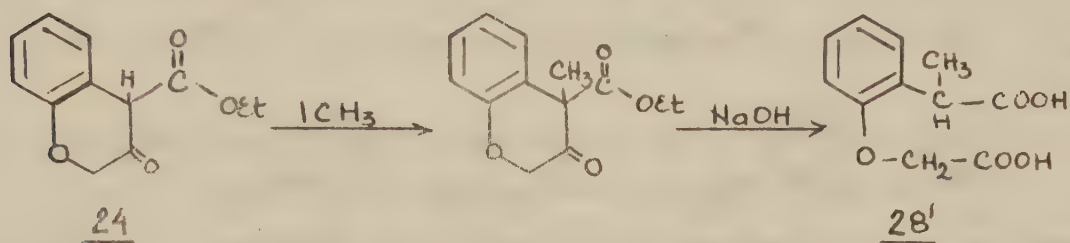


Pour sa synthèse, nous avons d'abord suivi la suite des réactions indiquées par Vul'fson et Podrezova (45).



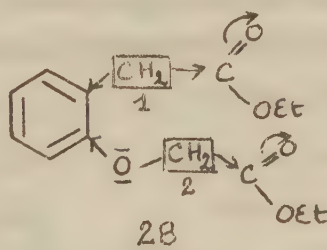
A) Cyclisation de Dieckmann

Nous avons tout d'abord reproduit la cyclisation telle qu'elle était exposée par les auteurs russes, c'est-à-dire par la méthode classique en employant le sodium en présence de benzène (45). Ces auteurs n'ont décrit qu'un isomère 24 et en ont prouvé la structure par la suite des réactions suivantes:

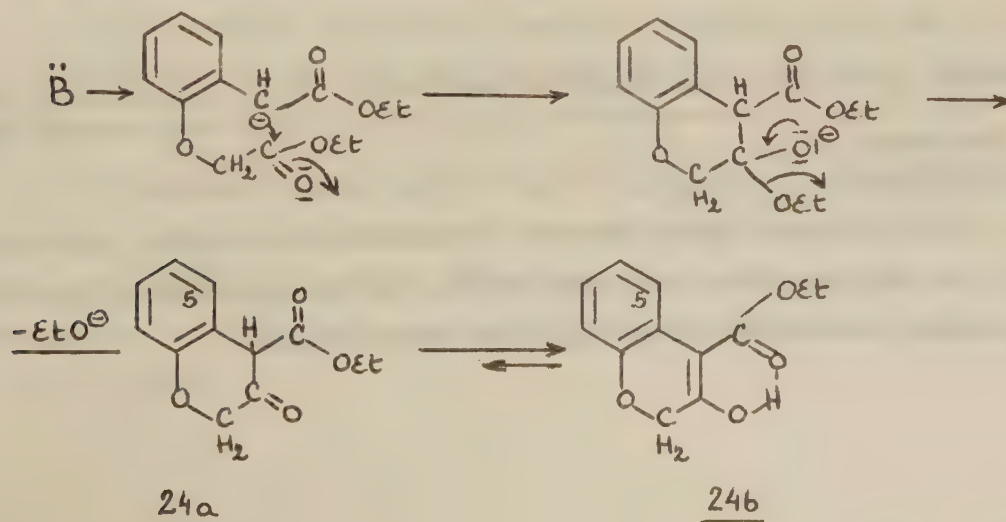


Cependant, nous avons discerné, par R.M.N., la présence de deux composés. En effet, ce genre de réaction peut se dérouler selon les schémas suivants :

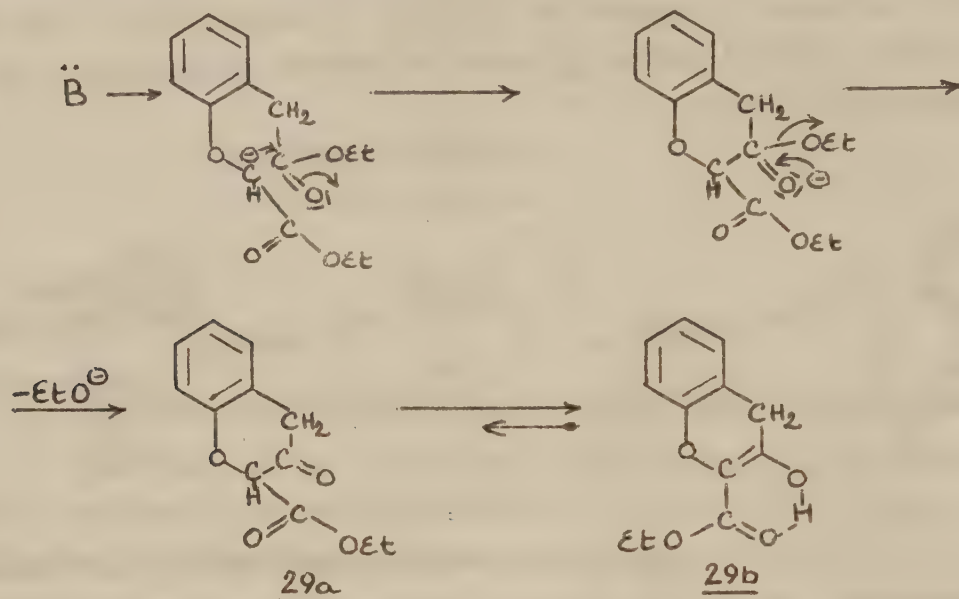
A partir du diester 28, deux sites sont activés et sensibles à l'attaque de la base.



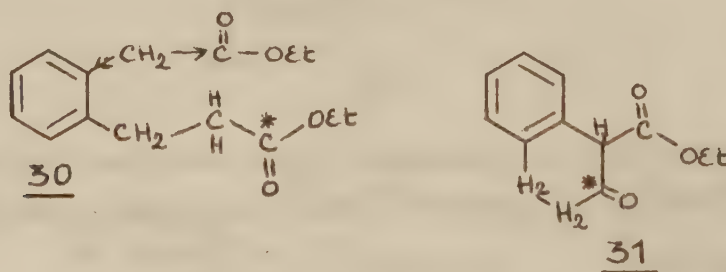
site 1 - Deux effets se conjuguent pour mobiliser le proton considéré, celui du carbonyle de l'ester et celui du noyau aromatique.



site 2 - Deux effets également se conjuguent pour mobiliser l'hydrogène, celui du carbonyle de l'ester et celui de l'oxygène de l'éther.



Chaque entité pouvant exister sous deux formes, ce sont deux isomères 24 et 29, chacun sous deux formes tautomères, que l'on doit pouvoir caractériser, contrairement au produit de cyclisation de l'ester 30 qui ne donne qu'un β -cétoester 31, comme l'ont bien montré Stépanov et coll.(47) en employant le diester 30 marqué au ^{14}C ; ici un seul méthylène est suffisamment activé.



B) Etude par R.M.N. des produits résultant de la cyclisation de Dieckmann

Lorsque nous avons examiné le spectre de R.M.N., pris dans CDCl_3 , du mélange obtenu par cyclisation du diester méthylique (dont les spectres sont plus simples), nous avons observé :

(A) à 12,76 ppm , un singulet

(B) à 10,43 ppm , un singulet

Correspondant chacun à un énol chélaté, première preuve de la présence de deux isomères.

entre 6,67 et 7,78 ppm , deux massifs qui sont des protons aromatiques,

(C) à 4,52 ppm , un singulet attribué au CH₂ de la formule 24 $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{H}_2 \end{array}$,

(D) à 3,82 ppm , un singulet avec ébauche de dédoublement des OCH₃ esters des formes énoliques 24b et 29b ,

(E) à 3,68 et 3,64 ppm , deux singulets, l'un OCH₃ ester de la forme cétonique de 24a , l'autre des protons tertiaires des deux formes 24a et 29a,

(F) à 3,57 ppm , un singulet Ar-CH₂-C $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ de 29 .

Après intégration, on s'aperçoit que pour avoir des valeurs entières de protons, il faut associer les valeurs trouvées pour les pics (C) et (F), ce qui est une deuxième preuve de l'existence d'un mélange.

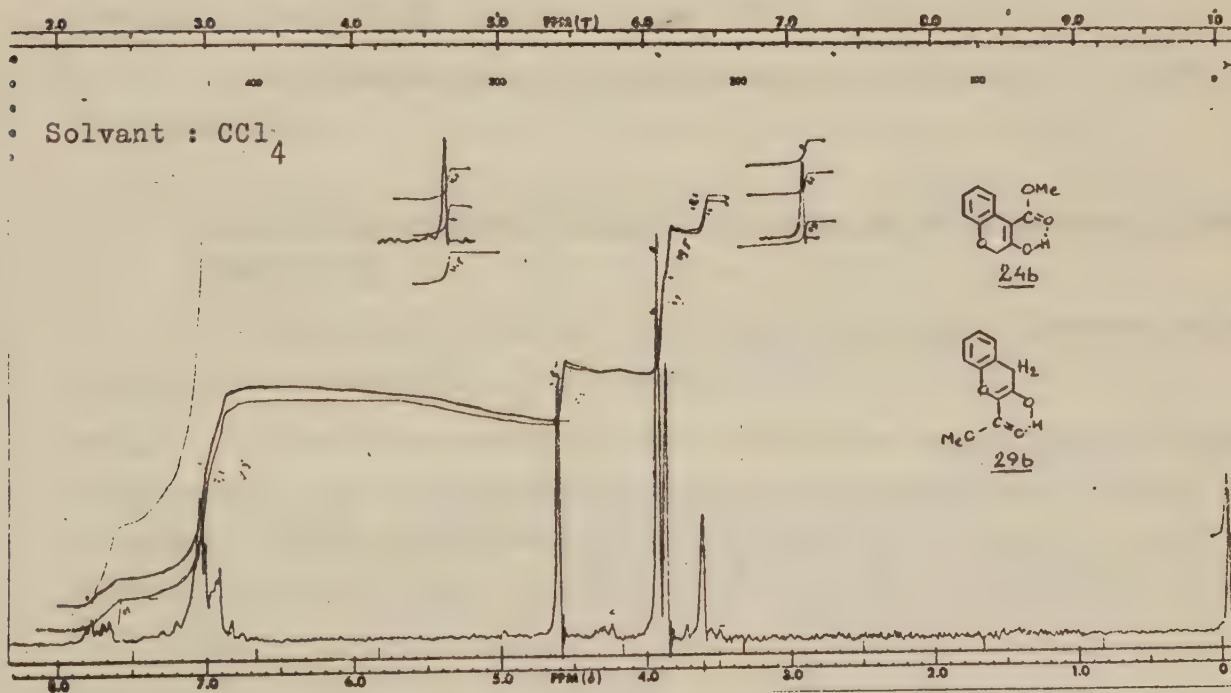
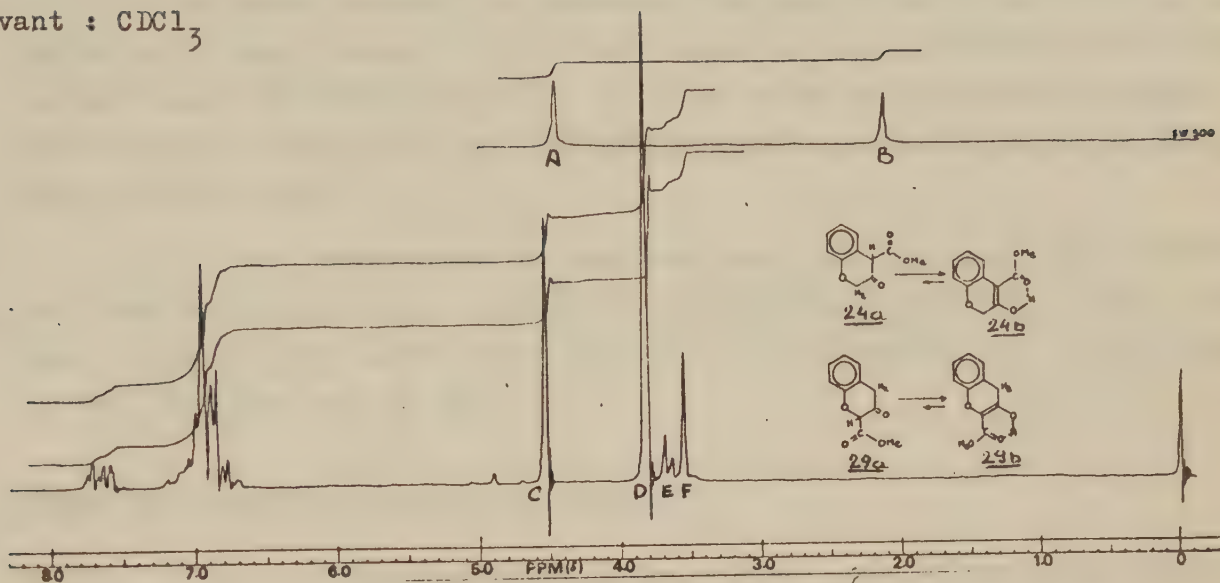
Les valeurs d'intégration de ces deux pics donnent la proportion des deux isomères 24 et 29 (chacun existant sous deux formes), soit 60 % de 24 et 40 % de 29.

Le rapport des valeurs trouvées pour les pics (C) et (A) nous fournit la proportion des formes énoliques et cétoniques de 24 , soit 82 % 24b et 18 % 24a .

De même, le rapport des valeurs trouvées pour les pics (F) et (B) donne la proportion des deux formes de 29 , soit 73 % 29b et environ 27 % 29a .

Signalons enfin que le massif aromatique apparaissant entre 7,78 - 7,53 ppm , assez déblindé, correspond au proton 5 de la forme 24 soumis sans doute à l'action déblindante du carbonyle par son action paramagnétique. L'orientation est ici favorisée par le pseudocycle formé par la chélation.

Solvant : CDCl_3



Spectres de R.M.N.

Rôle du solvant sur l'équilibre céto-énolique

Ce rôle est bien connu (25a,b). Dans notre cas, en employant CDCl_3 , nous avons constaté la présence d'un équilibre en certaines proportions de deux formes. Par contre, dans CCl_4 , on constate qu'il existe exclusivement la forme énolique. Nous en avons la preuve en comparant les valeurs d'intégration de l'OH chélaté et du proton aromatique déblindé centré à 7,78 ppm.

Il est intéressant de comparer nos résultats avec ceux obtenus par Prangé (48) pour une tétralone-3 carboxylate d'éthyle-4. Dans leur cas, il ne se forme qu'un seul isomère et l'énolisation est totale dans le CCl_4 et même dans le DMSO.

Essai de séparation des deux isomères

Par distillation fractionnée, il est pratiquement impossible de séparer les deux isomères 24 et 29. La forme 29 est thermiquement moins stable. Par chauffage elle se décompose plus vite en chromanone-3 semble-t-il, si bien que deux ou trois distillations successives voient les proportions de 29 diminuer de 35 à 20 %, puis 10 %.

La chromatographie en phase gazeuse du mélange n'a fourni que la chromanone-3.

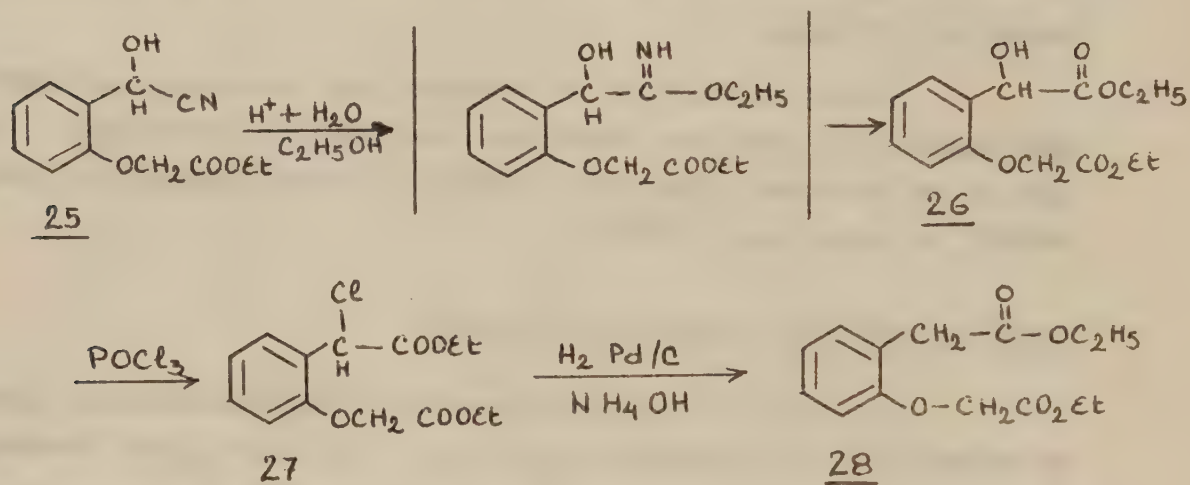
2°) Modifications apportées à la synthèse de la carbéthoxy-4 chromanone-3 24.

Nous avons été amené, plus tard, à apporter diverses modifications à cette synthèse. (Voir schéma p.14).

Etape a) De meilleurs résultats ont été obtenus en appliquant le procédé de Robertson (6), qui consiste à employer le bromoacétate d'éthyle dans l'acétone anhydre en présence de Na_2CO_3 sec. La réaction est ainsi plus douce et ne touche pas la fonction aldéhyde. Les rendements passent de 35 à 75 %.

Etape b) Elle a été conservée inchangée, les rendements en cyanhydrine étant supérieurs à 90 % .

Etape c) et d) , laborieuses et peu satisfaisantes, ont été remplacées par la suite des réactions suivantes :



La cyanhydrine 25 est transformée directement en hydroxy-diester 26 avec un rendement pratiquement quantitatif.

Généralement les hydrogénolyses benzyliques, selon Kindler (46), se font sur de tels composés ou sur leurs acétates sous pression et en présence d'acide fort tel que H_2SO_4 ou HClO_4 .

Nous avons préféré préparer le dérivé chloré 27 qui, en présence d'ammoniaque se laisse hydrogénolyser avec de bons rendements à pression et température ordinaires, technique déjà utilisée avec succès dans notre Laboratoire.

Cyclisation

Nous venons de voir que la méthode classique de cyclisation de Dieckmann a conduit à deux isomères, difficilement séparables et dont un seul nous intéressait; cherchant à modifier le cours de la réaction, nous avons été guidé par les travaux récents de Normant et coll. sur les propriétés des solvants polaires (49). Ainsi, en substituant dans notre cas l'HMPT anhydre au benzène et l'hydrure de sodium au sodium, nous avons pu réaliser ici la réaction de Dieckmann dans des conditions plus douces et plus sélectives.

Nous en avons tiré un double avantage : d'une part, nous améliorons le rendement en β -cétoester, ce qui était prévisible, et d'autre part nous n'obtenons que l'isomère désiré 24, comme le prouve la décomposition chimique en diacide 28'.

Signalons que nous avons obtenu le même résultat, mais avec des rendements moindres, en employant le D M S O anhydre (50).

Le spectre de R.M.N. montre, cette fois, un seul pic énoï à 13,01 ppm. Un calcul simple comme celui exposé précédemment donne 80 % de forme énoïlée pour 12 % de forme cétonique dans CDCl_3 . Cet équilibre est favorisé dans le sens de l'énoïlisation, selon Prangé (48), par le fait de la conjugaison du noyau aromatique avec la double liaison de l'énoï ; le cycle formé doit être stable car l'hydroxyle chélaté est très déblindé (10).

L'énoïlisation est prouvée :

- a) par une coloration intense en bleu violet avec une solution alcoolique de perchlorure de fer,
- b) par le spectre I.R. du produit pur qui montre une bande très faible :
 ν_{CO} ester à 1710 cm^{-1} et, au contraire, une bande intense de
 $\nu_{\text{C=C}}$ énoï à 1633 cm^{-1} , caractéristique des énoïls chélatés,
à 3450 cm^{-1} une bande faible d'OH chélaté.
- c) par le spectre U.V. montrant une bande à 293 nm, point d'inflexion à 254 nm et une bande à 234 nm.

3°) Propriétés chimiques du β -cétoester 24

Signalons que ce β -cétoester peut donner des réactions caractéristiques des formes cétoniques et énoïques, mais qu'il est plus facile de faire réagir la forme énoïque (48).

Pour la forme cétonique, une phénylhydrazone est décrite (45)

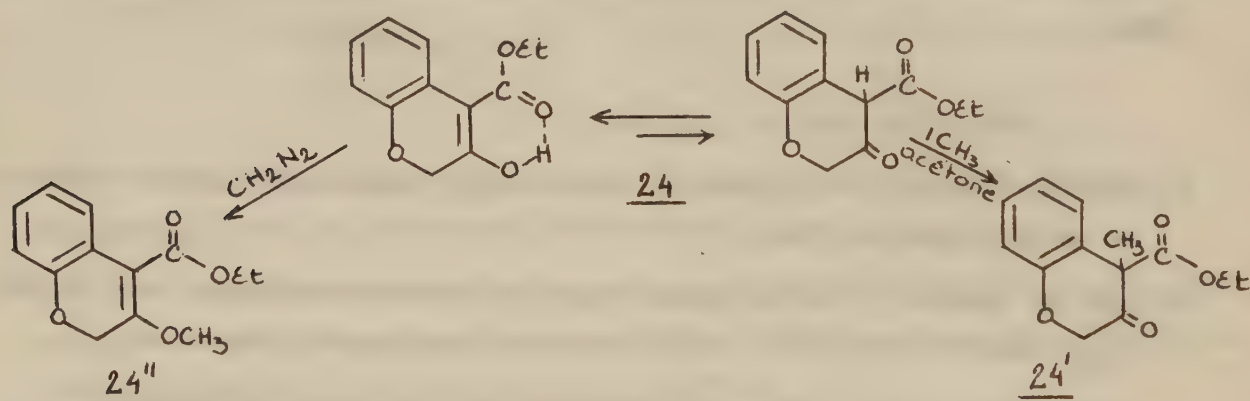
Pour la forme énoïque, nous avons obtenu aisément un dinitrobenzoate.

Méthylation

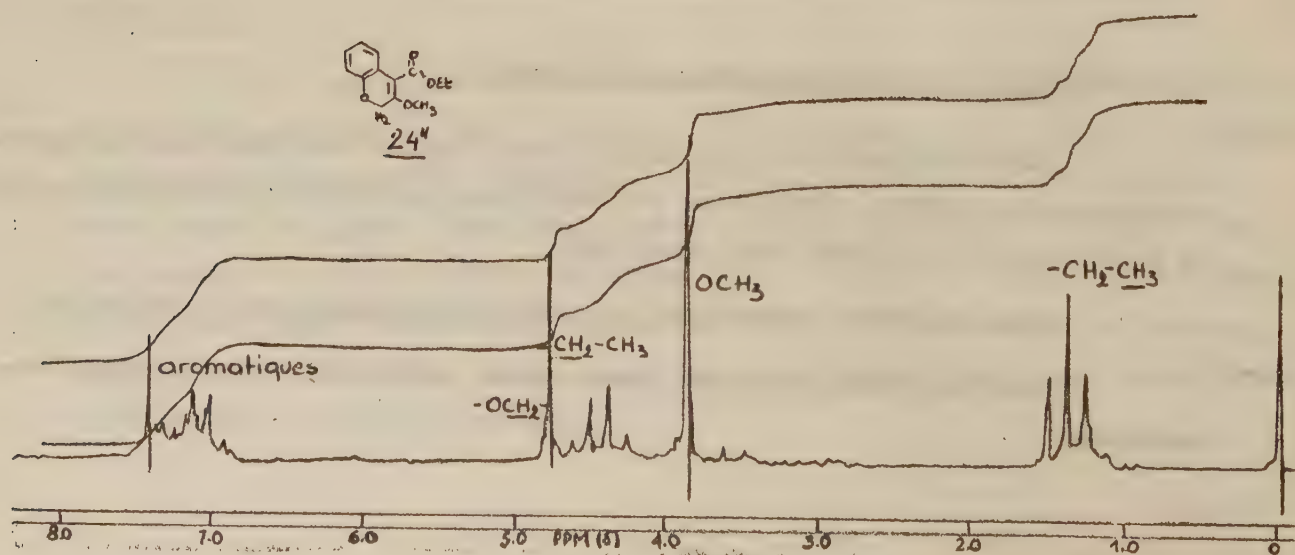
Nous avons essayé de méthyle l'une ou l'autre forme de notre β -cétoester 24 :

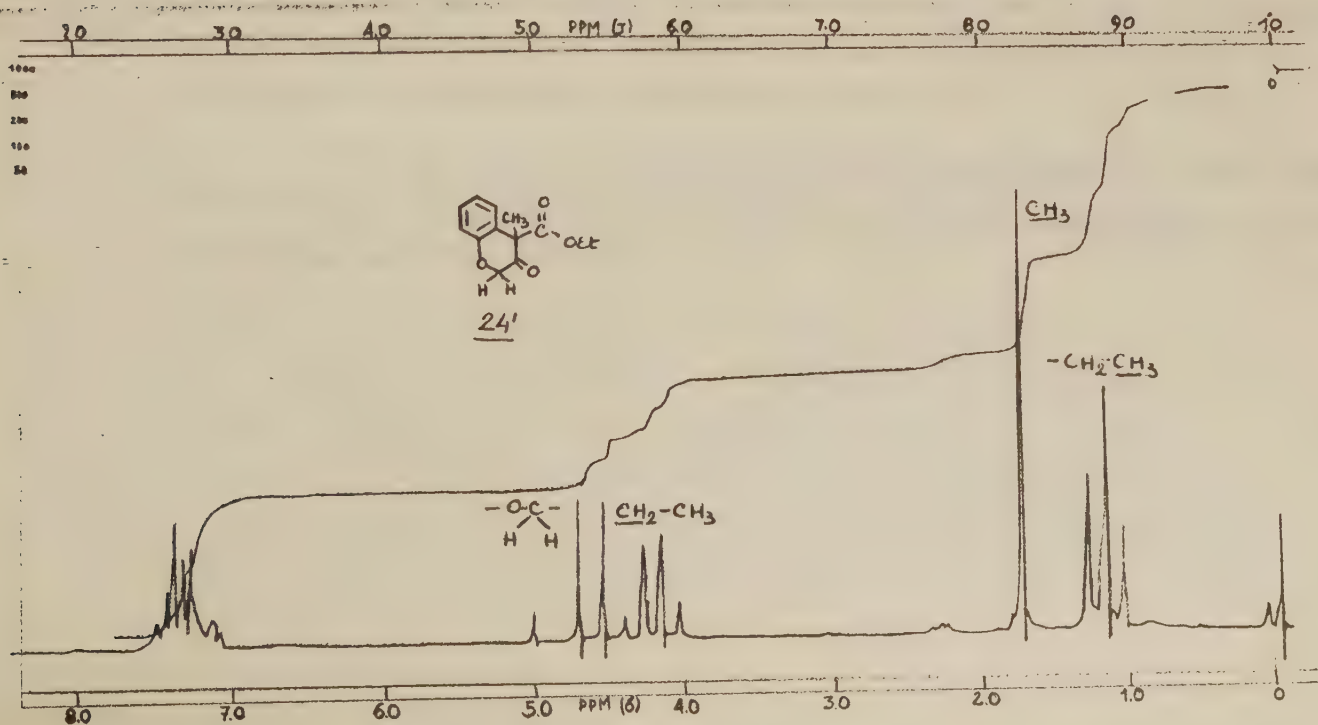
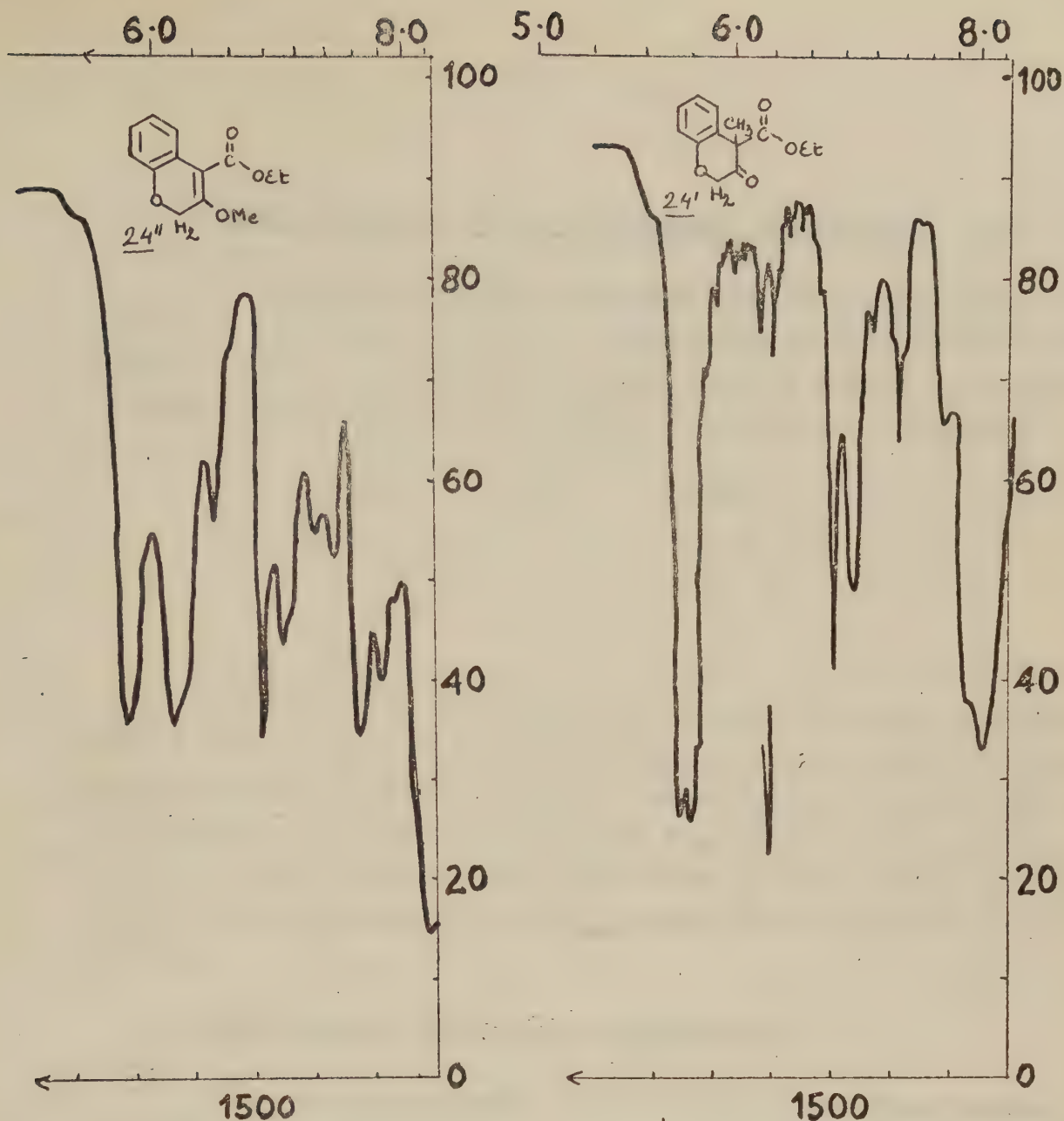
a) par l'emploi d'iodure de méthyle dans l'acétone anhydre en présence de K_2CO_3 , nous avons obtenu, quoique assez difficilement, le dérivé 24' qui est C-méthylé,

b) en dissolvant le β -cétoester 24 dans une solution étherée de diazo-méthane, nous avons obtenu le dérivé 24'' qui correspond à la O-méthylation. La réaction est aisée et l'on améliore le rendement en y ajoutant en milieu méthylant un solvant éno lisant tel l'hexane



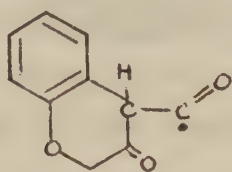
Les données spectrales I.R., U.V. et de R.M.N. de ces composés sont très différentes et caractéristiques de leurs fonctions.



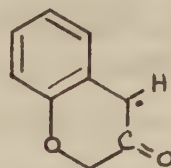


4°) Etude par R.P.E. de la carbéthoxy-4 chromanone-3 (51).

En collaboration avec Kirkiacharian, nous avons soumis ce β -cétoester à un examen de R.P.E. et nous avons montré la présence de radicaux libres ; d'autre part la résolution du signal en une structure hyperfine laisse présager la présence de radicaux de ce genre :



32



33

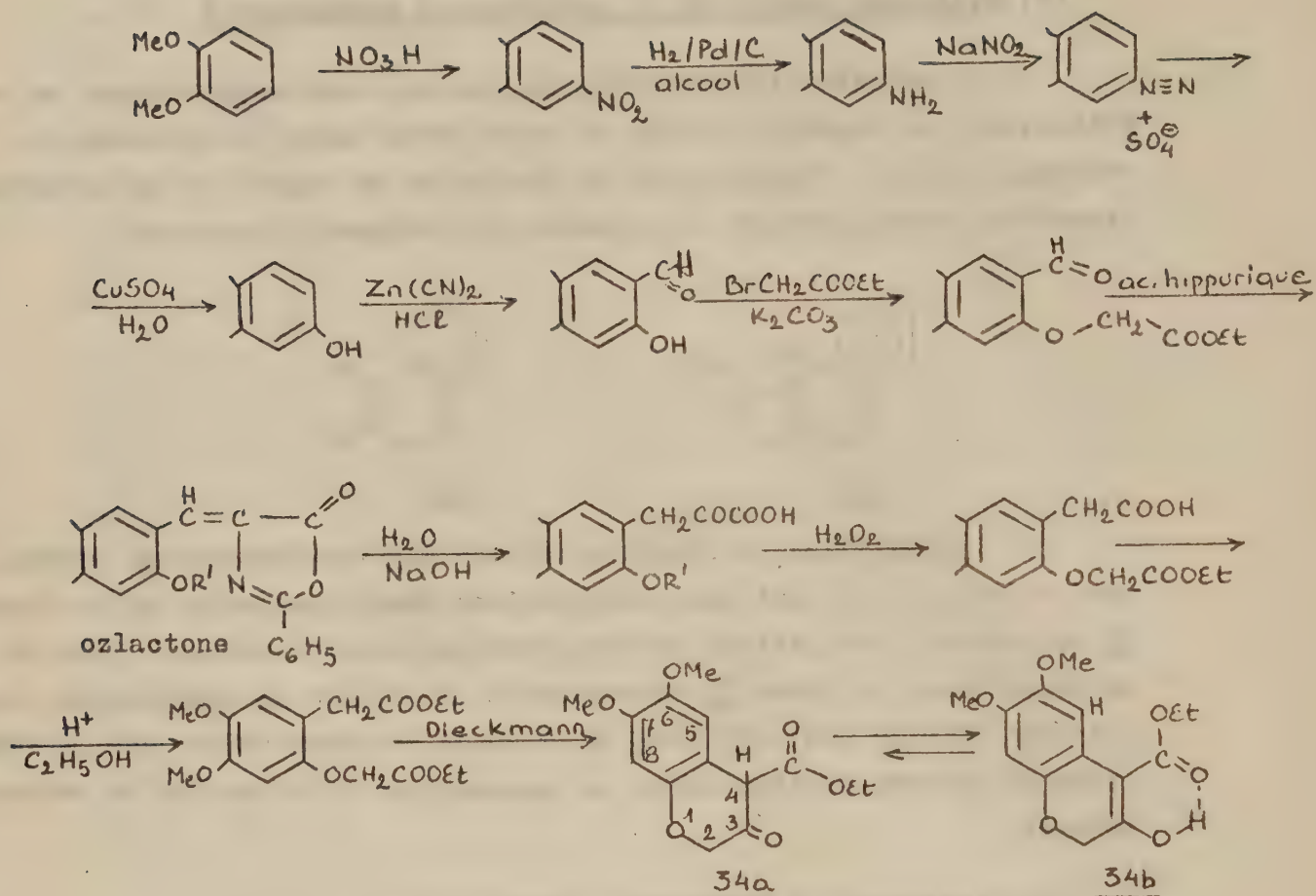
L'apparition du signal se fait à une température qui correspond à celle où se font nos condensations thermiques mais, si la forme 32 correspond à un radical pouvant éventuellement intervenir lors de nos condensations, la forme 33 correspond à un produit de dégradation, si bien que l'on ne peut affirmer, à ce stade de notre étude, que le mécanisme de la condensation inclut un passage par la formation de radicaux libres.

5°) Diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3

Nous avons été amené à préparer ce produit pour aborder la synthèse de certains roténoïdes naturels.

Nous avons employé la méthode décrite par Robertson en 1932 (6) et reprise par Matsui en 1958 (52). Nous nous sommes efforcé d'en améliorer les rendements en modifiant certaines des onze étapes.

Dans la deuxième étape, nous avons transformé le dérivé nitré en amine par réduction catalytique de la solution alcoolique en présence de charbon palladié à 10 % .



La diazotation a été menée selon une technique décrite par Dallacker en 1960 (53), qui consiste essentiellement à éliminer l'excès d'acide nitreux par de l'urée et à décomposer le sel de diazonium en le soumettant à l'action d'une solution bouillante de CuSO_4 en présence de toluène ; on atteint ainsi un rendement de 50 % en phénol après distillation.

Pour introduire la fonction aldéhyde, nous avons employé la méthode d'Adams avec le Zn(CN)_2 (54), méthode moins dangereuse que celle de Gattermann ; le rendement brut est de 85 %.

La cyclisation, enfin, est conduite comme précédemment en présence d'HNa au sein de l'H M P T ; les rendements atteignent 90 % et il n'en se forme qu'un isomère, alors que la méthode au Na dans le xylène donne les deux isomères (52), le produit obtenu est sous forme presque totalement énolisée, comme le montrent les spectres I.R. et surtout de R.M.N. On observe la présence d'un pic d'énol chélaté à 13 ppm, et on

décèle la présence de deux protons aromatiques dont l'un déblindé à 7,56 ppm (proton 5) et l'autre à 6,65 ppm (proton 8).

Le rapport d'intégration entre l'H énor et un aromatique nous donne le pourcentage d'énor, soit 90 % dans CHCl_3 .

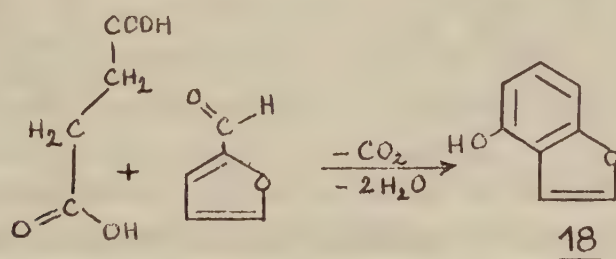
Nous avons également pris les spectres de R.M.N. à tous les stades intermédiaires de cette synthèse et, si cela nous a permis d'apprécier l'état de pureté des composés obtenus, nous avons eu surtout des renseignements intéressants concernant l'action sur les protons aromatiques des divers substituants introduits au cours de ces synthèses.

II.- Phénols

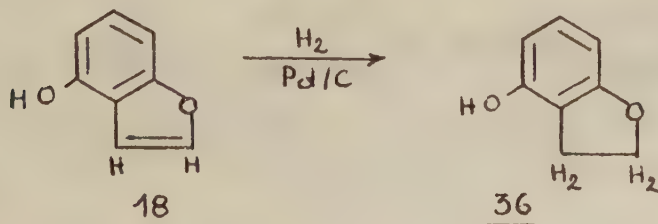
Les phénols simples que nous avons employés furent, soit des produits commerciaux rendus anhydres, soit des produits partiellement méthylés selon des techniques bien connues.

Citons seulement :

- le karanjol 18, préparé selon la technique de Reichstein et Hirt (55)



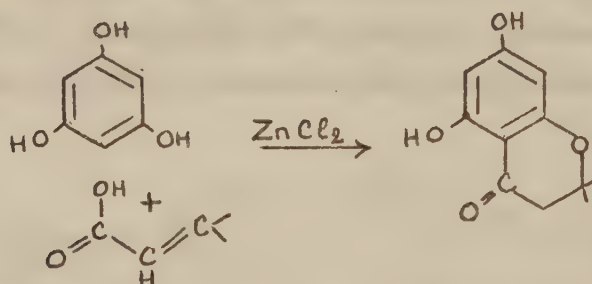
- le dihydrokaranjol 36, obtenu par réduction catalytique du phénol précédent en solution acétique en présence de Pd/C 10 % (56).



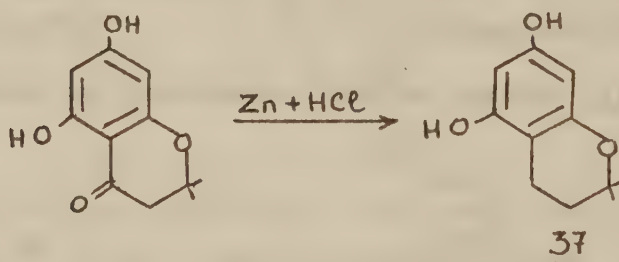
- le dihydro-5,7 diméthyl-2,2 chromanne 37 .

Ce phénol est synthétisé en deux étapes :

- on prépare la dihydroxy-5,7 diméthyl-2,2 chromanone-4 selon la technique de Miyano et Matsui (57) qui consiste en une réaction de type Friedel et Crafts entre le phloroglucinol et l'acide diméthylacrylique,

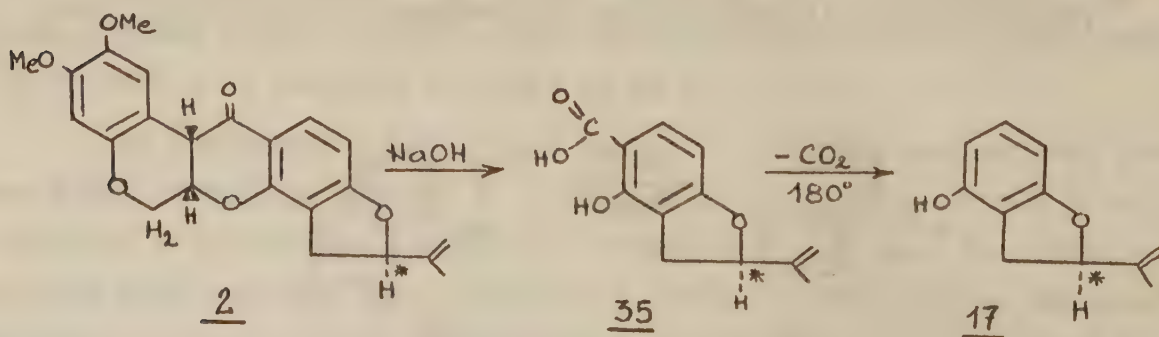


- une réduction par la méthode de Clemmensen fournit le chromanne voulu.



- le tubanol

Afin d'avoir en mains le tubanol optiquement actif, nous l'avons préparé selon le procédé de Haller et La Forge par dégradation ménagée de la roténone 2 , technique couramment employée (58,59,41).



CHAPITRE II

ROTOÏDES TETRACYCLIQUES

Technique générale de condensation

Les meilleurs résultats ont été obtenus en chauffant entre 160 et 200°C un mélange en quantités équimoléculaires de β -cétoester et de polyphénol anhydres, sous un fin barbotage d'azote et en éliminant, sous vide partiel, l'alcool et l'eau au fur et à mesure de leur formation. La durée de chauffage est de 3 à 5 h.

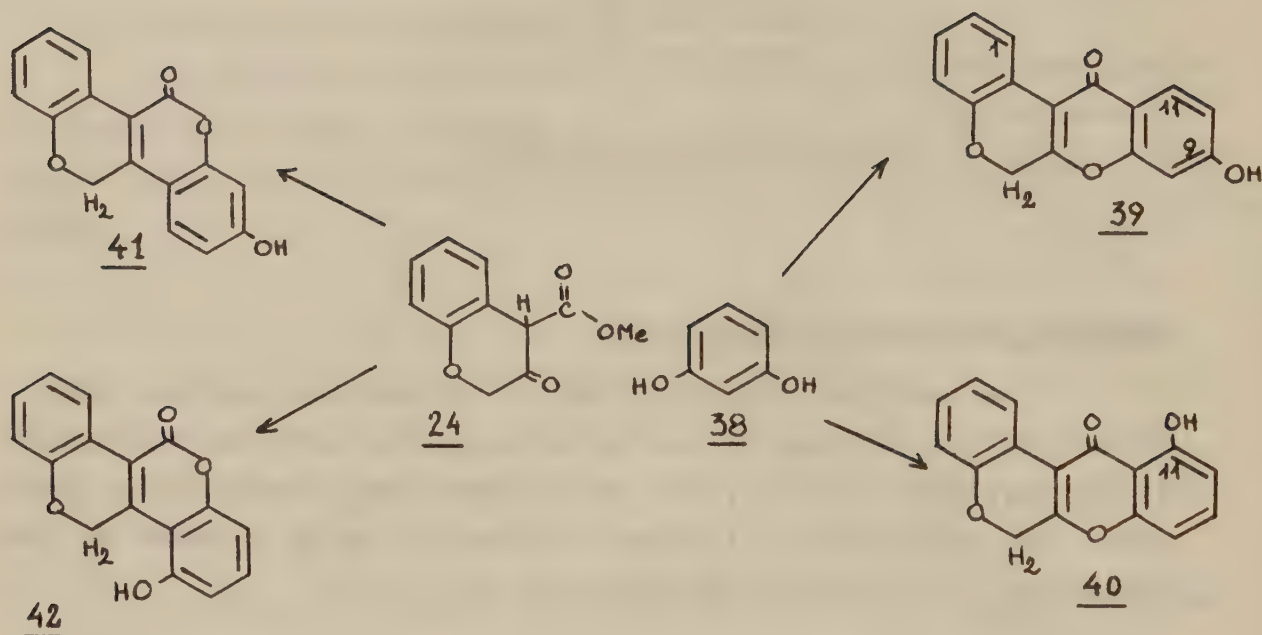
I.- ROTOÏDES TETRACYCLIQUES OBTENUS A PARTIR DU RESORCINOL ET DE SES DERIVES

La condensation thermique des β -cétoesters avec divers phénols peut conduire, soit aux chromones, soit aux coumarines, soit à un mélange des deux (43,60). L'orientation de la réaction dépend en fait de la structure des deux constituants mis en oeuvre.

1°) Synthèse d'un modèle rotoïdique

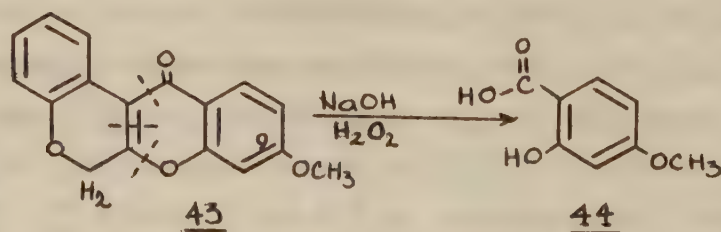
Par chauffage de quantités sensiblement équimoléculaires de carbéthoxy-4 chromanone-3 24 et de résorcinol 38, nous avons obtenu avec un rendement de 18 à 20 % un composé unique dont la formule brute $C_{16}H_{10}O_4$ pouvait correspondre, soit à une chromone 39, 40, soit à une coumarine 41 ou 42.

L'examen spectroscopique du composé isolé montre :
en U.V. des maximums à 296 et 270 nm, indiquant la structure isoflavone(61),
en I.R. des bandes à 1620 et 1580 cm^{-1} , caractéristiques d'une chromone(62).



Donc deux structures restent possibles 39 et 40 ; l'absence de réaction au perchlorure de fer alcoolique permet de rejeter 40 au profit de 39.

Pour confirmer la structure de 39 , nous avons soumis son produit de méthylation 43 à une oxydation alcaline par H_2O_2 (63) et avons isolé l'acide hydroxy-2 méthoxy-4 benzoïque 44. Ce résultat est conforme avec la structure 43 et, partant avec 39.



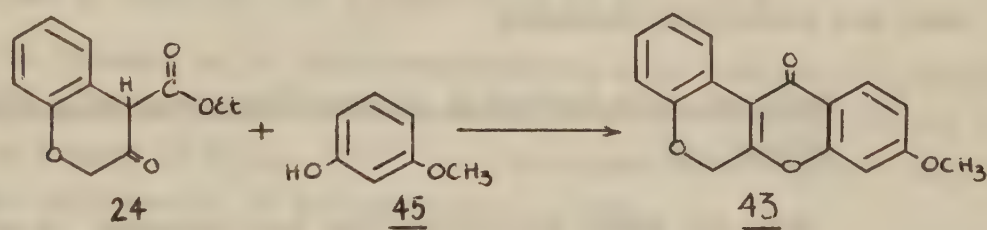
Enfin, la R.M.N. permet d'exclure les structures 40, 41 et 42 pour ne conserver que 39. En effet, nous observons avec 43, dérivé méthylé :
à 3,86 ppm un singulet correspondant à trois protons (OCH_3) ;
à 4,98 ppm un singulet de deux protons (OCH_2) ;
entre 6,75 et 7,30 ppm cinq protons aromatiques ;

à 8,2 ppm un proton aromatique (doublet) ($J = 8$ Hz) ; couplage en ortho
à 8,8 ppm un proton aromatique (quadruplet) ($J = 8$ Hz , $J = 3$ Hz) ;
couplage ortho et méta.

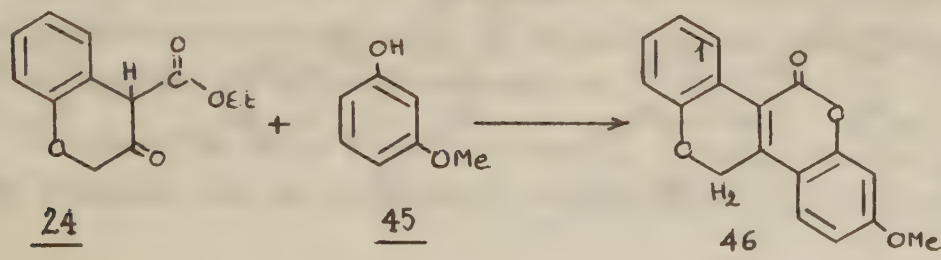
Le déblindage particulièrement marqué de ces deux protons aromatiques est en accord uniquement avec la formule 39 dans laquelle H-1 et H-11 se trouvent soumis à l'action déblindante du carbonyle (64). Les constantes de couplage permettent d'identifier les deux protons H-1 à 8,8 ppm et H-11 à 8,2 ppm, ce qui confirme la position du méthoxyle en 9.

Des mesures faites sur des modèles de Dreiding montrent que la distance entre C-1 et l'oxygène du carbonyle est inférieure à celle entre C-11 et l'oxygène du carbonyle, ce qui peut expliquer la différence de déblindage entre H-1 et H-11.

Le composé 43 est obtenu également par condensation thermique directe entre le carbéthoxy-4 chromanone-3 et l'éther monométhyllique du résorcinol, mais les rendements sont assez faibles. Les spectres I.R., U.V. et de R.M.N. sont strictement identiques à ceux de 43 obtenu par méthylation de 39.



Afin d'avoir les caractéristiques physiques des coumarines non formées au cours de la condensation thermique, nous avons synthétisé, par une réaction de Pechmann entre la carbéthoxy-4 chromanone-3 24 et l'éther monométhyllique du résorcinol 45, la coumarine 46.



Son spectre U.V. est celui d'une coumarine avec un maximum à 368 nm, important, et un pic à 262 nm, faible. Son spectre I.R. montre une bande $\nu_{C=O}$ de lactone à 1705 cm^{-1} . Le spectre de R.M.N. indique un seul proton aromatique déblindé, celui en 1 (ceci est dû, sans doute, à la proximité du carbonyle), qui apparaît à 8,68 ppm ; trois protons d'un OCH_3 à 3,89 ppm, singulet ; deux protons d'un OCH_2 à 5,28 ppm, singulet ; 6 protons aromatiques entre 6,82 et 7,80 ppm.

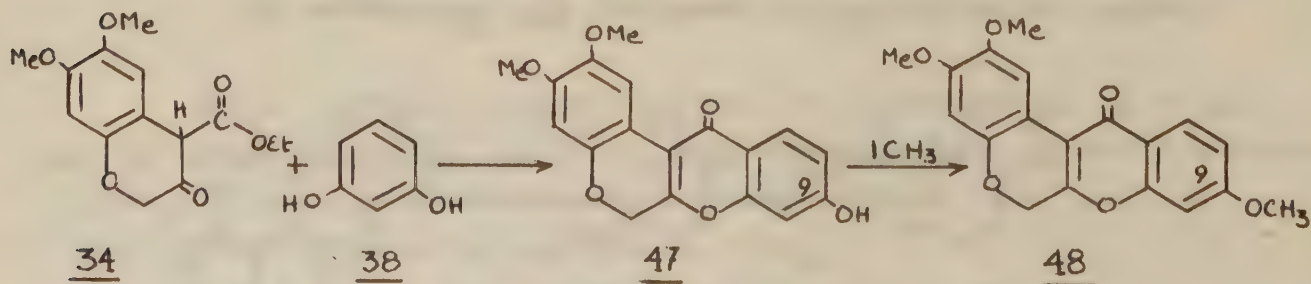
On voit nettement se différencier H-1, moins déblindé cependant que dans le cas de la structure chromone correspondante.

Signalons que nous n'isolons pas l'isomère 40 et que Pillon, en employant des β -cétoesters plus réactifs, n'isole qu'un très faible pourcentage de cet isomère (42). Des études de deutériation du résorcinol montrent que la vitesse d'échange de l'hydrogène en 2 est six fois plus lente que celle du proton en 4 (65). Ceci peut expliquer la différence de réactivité de ces deux sommets.

Les modèles obtenus par condensation thermique avec les phénols du genre résorcinol sont des chromones ayant leur substituant en 9. Or, c'est précisément en cette position que l'on trouve les substituants dans les roténoïdes naturels.

2°) Synthèse d'un roténoïde tétracyclique naturel: déhydromundusérone 48

Dans les mêmes conditions que précédemment, le résorcinol 38 condensé avec l'ester β -cétonique 34 conduit au composé 47, dont le point de fusion et les données spectrales sont en accord avec la littérature (33,40).



Par méthylation de l'hydroxyle libre, on obtient la déhydromundusérone 48, F : 210° , dont les données spectrales I.R. et U.V. sont identiques à celles fournies par Seshadri (40) et par Nakatani et Matsui (66).

Le spectre de R.M.N. est significatif, nous trouvons :

- entre 3,82 et 3,93 ppm 3 singulets des 3 OCH₃ en 2,3,9 ;
- à 4,99 ppm un singulet du OCH₂ en 6 ;
- à 6,52 ppm un singulet du proton aromatique en 4 ;
- à 6,79 ppm le proton aromatique en 8, doublet (J = 2 Hz) couplage en méta ;
- à 6,98 ppm le proton aromatique en 10, quadruplet (J = 9 et 2 Hz) couplage en ortho et méta ;
- à 8,17 ppm le proton aromatique en 11, doublet (J = 9 Hz) couplage en ortho ;
- à 8,45 ppm le proton aromatique en 1, singulet.

Nous retrouvons bien le déblindage particulièrement net des protons 1 et 11 de part et d'autre du carbonyle en 12, caractéristique de la structure des déhydroroténoïdes. Il est d'autre part très facile, dans ce cas, d'attribuer les protons correspondants à chaque signal et d'en déduire la position des substituants en 2, 3 et 9.

Le passage de la déhydromundusérone à la mundusérone naturelle par réduction de la double liaison en 6a - 12a étant connu depuis les travaux de Miyano et Matsui (29), nous proposons donc ici une nouvelle méthode de synthèse de la mundusérone elle-même.

II.- ROTENOÏDES TETRACYCLIQUES A PARTIR DU PHLOROGLUCINOL ET DE SES DERIVES

Dans ce chapitre, nous exposerons les résultats acquis lors des condensations du phloroglucinol et de ses dérivés méthylés avec les β-cétoesters utilisés précédemment.

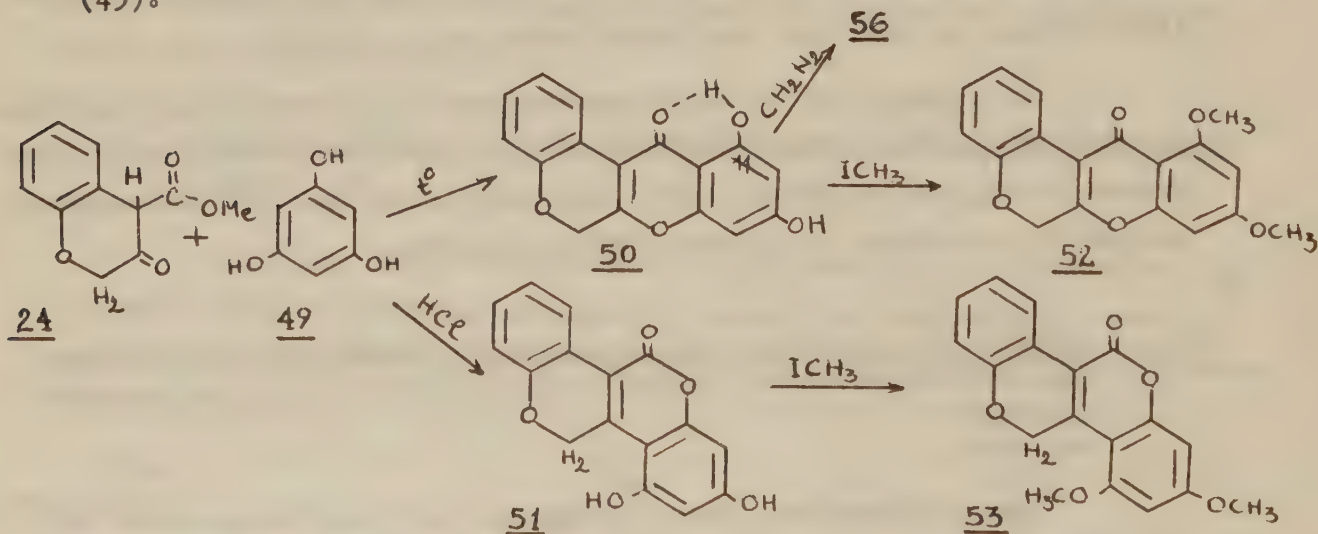
L'intérêt de cette étude est double. D'une part, ces phénols sont plus réactifs que les précédents, d'autre part, de nombreux

roténoïdes naturels tels que la sermundone 5, l' α -toxicarol possèdent le noyau phloroglucinique dans leur molécule et leur synthèse n'a pas encore été réalisée à ce jour, les tentatives par la méthode de Hoesch ayant échoué (67,68).

1°) Condensation avec le phloroglucinol et ses dérivés.

La condensation thermique de quantités équimoléculaires de β -cétoester 24 et de phloroglucinol anhydre 49 nous a fourni un produit unique. Deux sortes de composés peuvent cependant se former 50 ou 51 (chromone ou coumarine). Le test au FeCl_3 en solution alcoolique donne une coloration bleu-noir caractéristique d'une chromone ayant un OH en 11 chélaté.

Cependant le spectre I.R. montre un ν_{CO} du carbonyle vers 1655 cm^{-1} , fréquence plus élevée que celle observée pour le produit 39. De plus, si l'on considère que la cyclohexanone-1 carboxylate d'éthyle-2 est un ester très voisin de 24, on constate non seulement que son produit de condensation thermique avec le phloroglucinol est une coumarine, mais qu'en plus la bande d'absorption de son carbonyle se situe vers 1650 cm^{-1} (43).



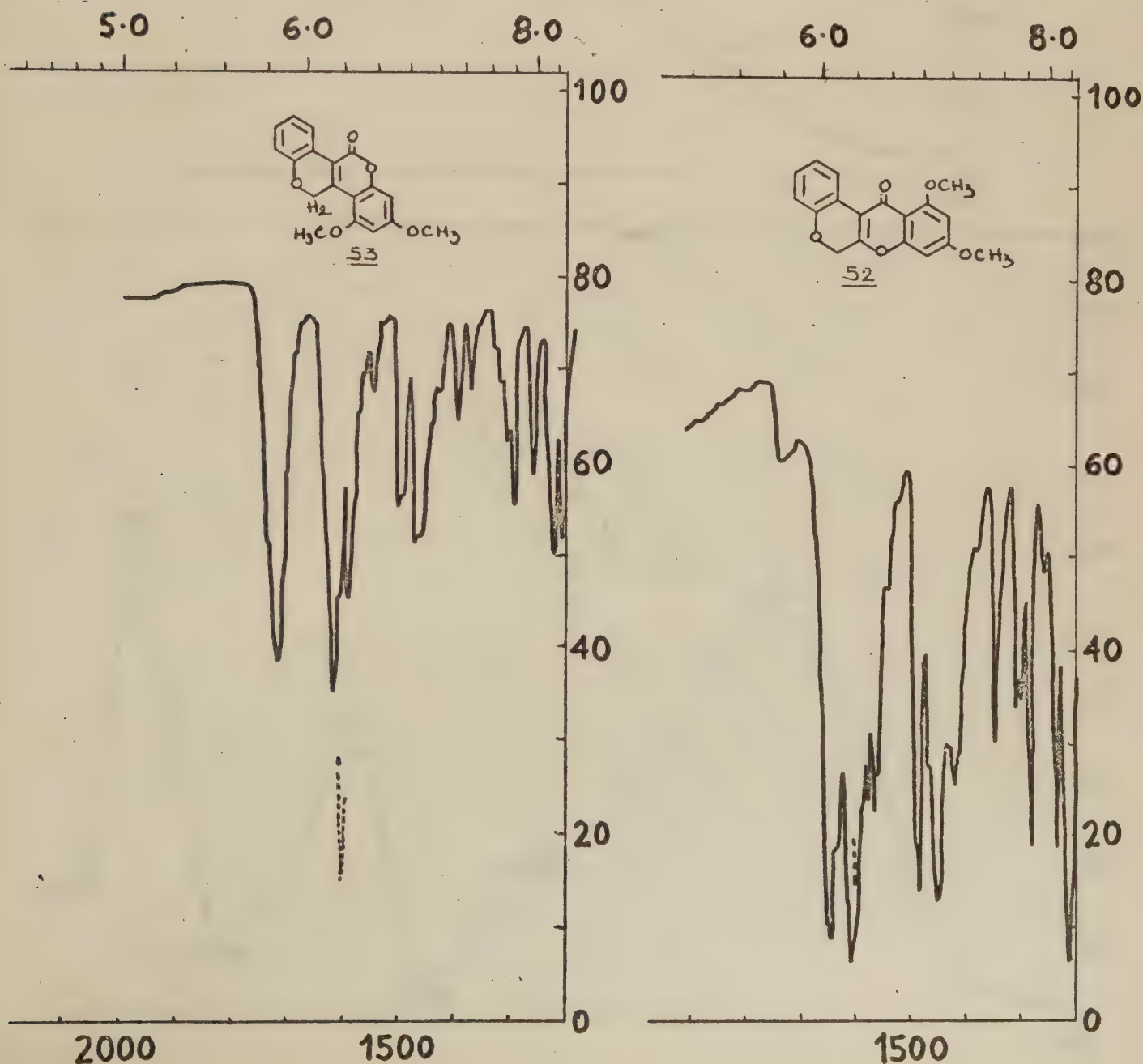
Nous ne savons pas au test coloré près, quelle structure attribuer au composé obtenu : 50 ou 51, était-ce une α - ou une γ -pyrone ?

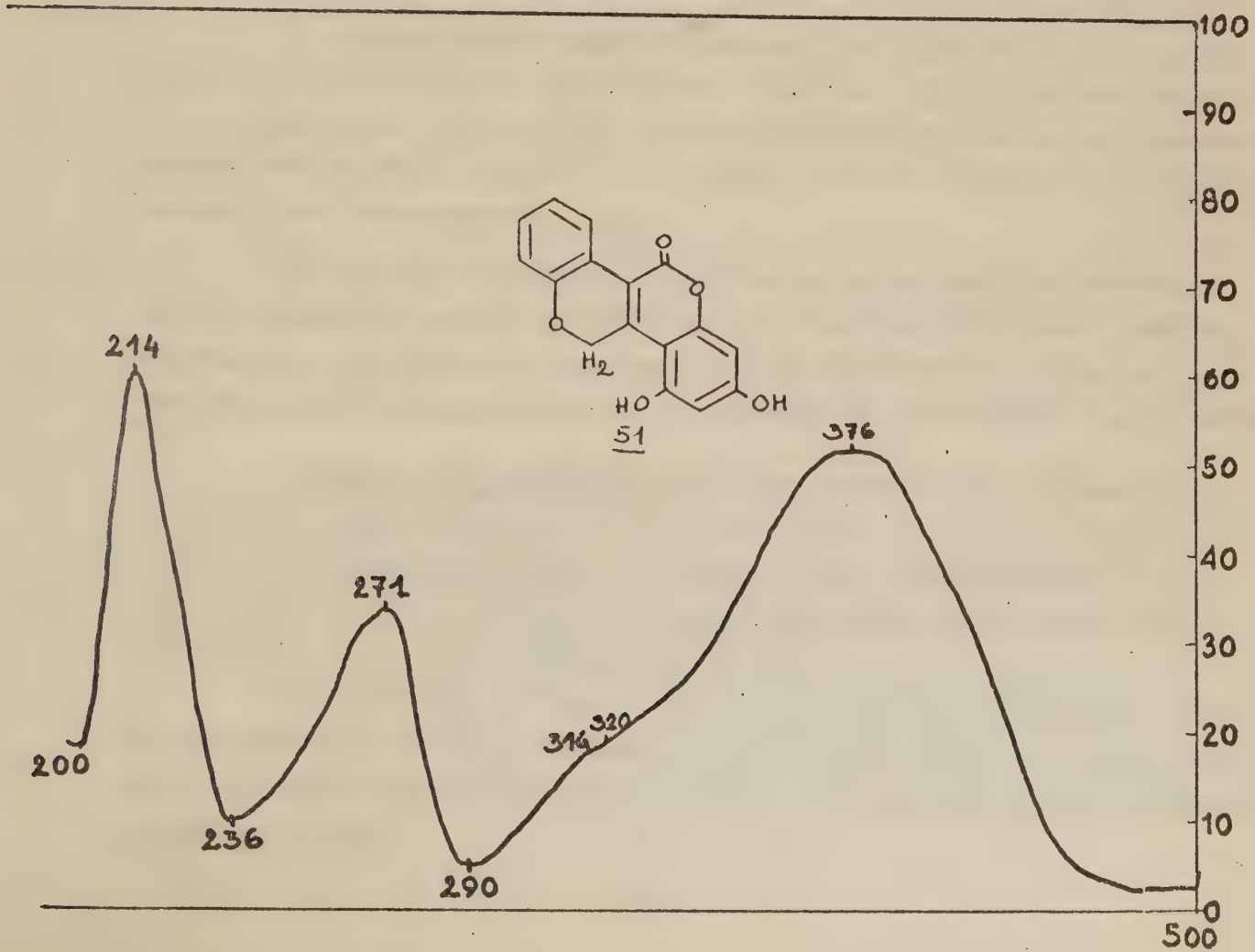
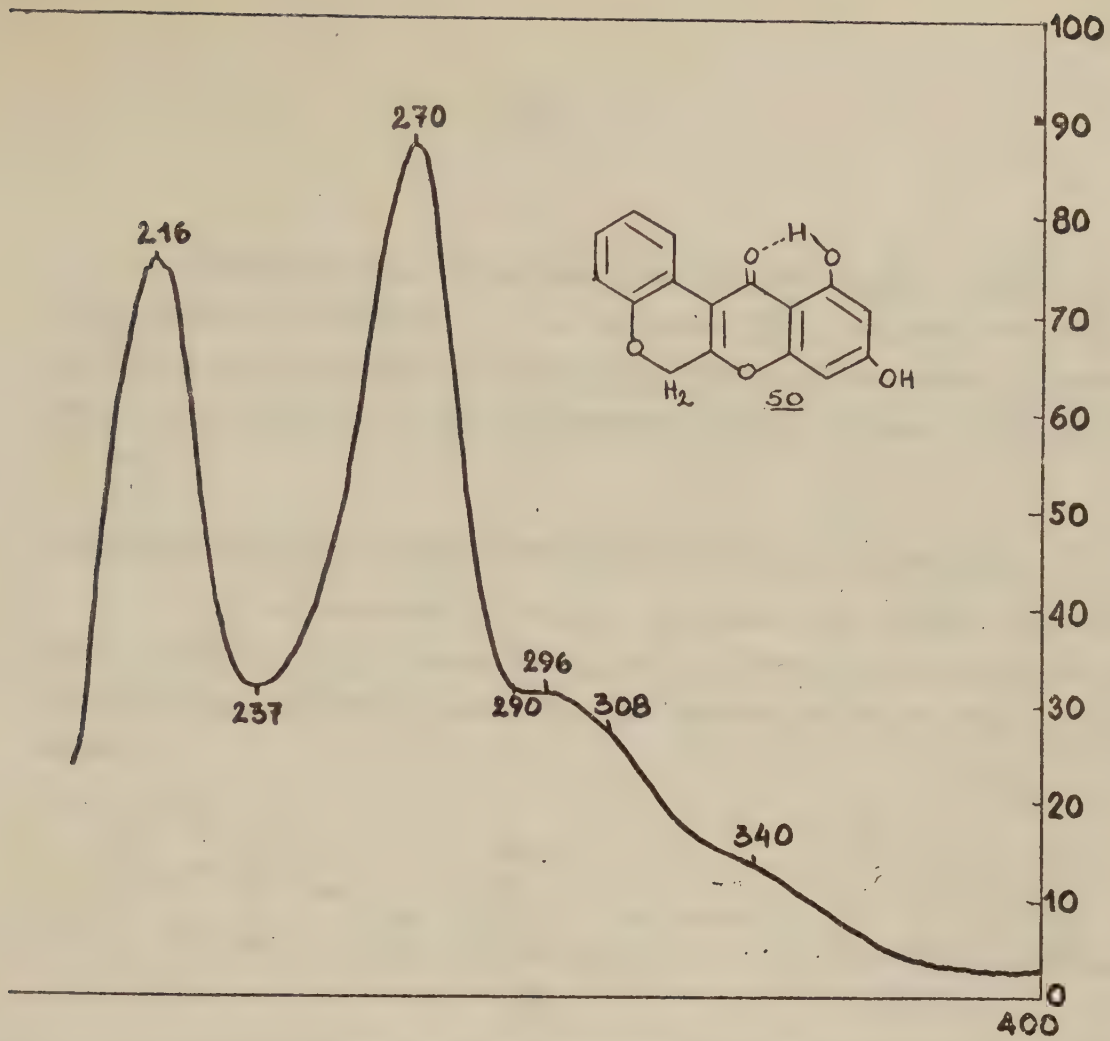
Pour lever toute ambiguïté, il nous a fallu préparer la coumarine 51 par une méthode spécifique.

La réaction de Pechmann permet généralement d'obtenir les coumarines. Pour la réaliser avec 24 et 49, seul le gaz chlorhydrique, parmi plusieurs réactifs acides employés, s'est révélé capable de nous conduire à un composé défini 51.

Son spectre I.R. montre cette fois un ν_{CO} à 1680 cm^{-1} , fréquence basse pour une α -pyrone ; mais, après méthylation des hydroxyles libres, le ν_{CO} de 53 se retrouve à 1720 cm^{-1} , valeur normale pour une coumarine.

Le produit 51 diffère du produit de condensation thermique précédent, qui dès lors a bien la structure d'une chromone.

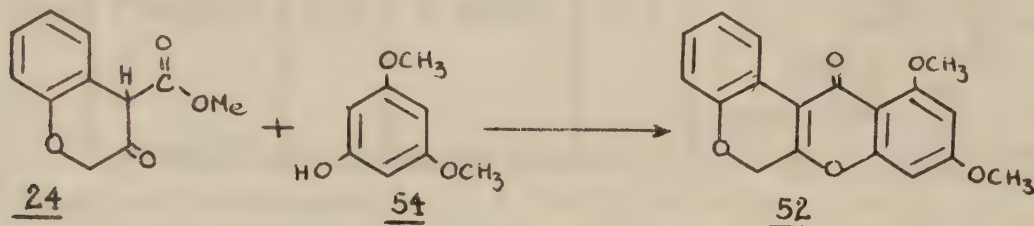




Par ailleurs, la méthylation totale de 50 a fourni 52 dont le ν_{CO} demeure à 1645 cm^{-1} . Les spectres U.V. des deux composés 50 et 51 sont très différents et caractéristiques, l'un d'une γ -pyrone : 340 inf. , 300 inf. et 270 nm ; l'autre : d'une α -pyrone : 376, 316 inf. et 271 nm.

Condensation avec l'éther diméthylrique du phloroglucinol.

La chromone méthylée 52 a également été obtenue par condensation thermique du β -cétoester 24 avec l'éther diméthylrique du phloroglucinol 54. Habituellement de tels éthers ne fournissent que des chromones.



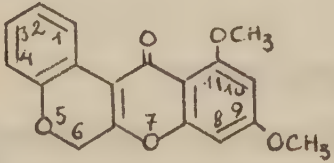
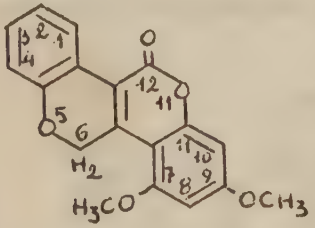
Il est particulièrement intéressant de signaler ici que, vis-à-vis de la chromanone-3 carboxylate d'éthyle-4 24, le phloroglucinol a un comportement différent de ce qui a été observé avec la cyclohexanone-1 carboxylate d'éthyle-2 ou l'acétyl acétate d'éthyle, qui n'aboutissent qu'à des coumarines (43).

Il est dès lors évident que l'orientation vers une coumarine ou une chromone, lors de la condensation thermique d'un phénol avec un β -cétoester, ne dépend pas seulement de la structure du phénol mais est également sous la dépendance de la structure du β -cétoester mis en oeuvre.

L'examen des spectres de R.M.N. effectués sur les composés 52 et 53 nous montre (tableau I) que les OCH_3 en 9 et 11 de 52 donnent deux signaux distincts dont le $\Delta\delta = 0,1 \text{ ppm}$; ce qui s'explique par le fait que le OCH_3 en 11 est soumis à l'action déblindante du carbonyle en 12 et le fait apparaître à champ plus faible.

Les deux OCH_3 en 7 et 9 de 53 ne forment plus qu'un seul signal. Les protons 8 et 10 de 52 donnent aussi un signal unique, à champ nettement plus élevé que le reste des protons aromatiques du fait de l'action blindante des OCH_3 .

TABLEAU I

formules	1	2 -3- 4	6	7	8	9	10	11
<u>52</u> 	8,82	7,18-6,78	4,92		6,34	OCH ₃ 3,82	6,34	OCH ₃ 3,92
<u>53</u> 	8,5	7,32-6,8	5,45	OCH ₃ 3,84	6,27	OCH ₃ 3,84	6,42	

Les protons 8 et 10 de 53 sont eux aussi différenciés et couplés entre eux en méta ($J = 2,5$ Hz). Le proton 10 selon toute vraisemblance devant apparaître à champ plus faible car le carbonyle en 12, par son effet mésomère accepteur, diminue d'autant l'effet mésomère donneur de l'oxygène en 11 vers 10.

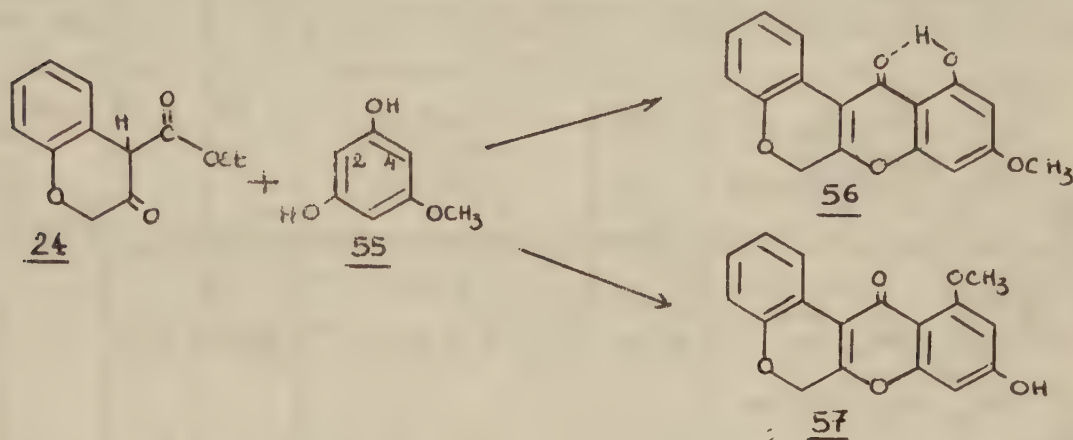
D'autre part, le proton en 1 est plus déblindé dans le cas de la chromone que dans celui de la coumarine.

Comme dans les deux exemples les protons en 1 sont déblindés et comme la γ -pyrone a maintenant une substitution en 11, nous n'avons plus le schéma caractéristique observé pour les déhydroroténoïdes précédents. Nous avons montré, cependant, dans une publication (69) qui traite de l'étude par R.M.N. des dérivés benzopyroniques en milieu acide, comment l'on pouvait, par ce procédé, distinguer les composés 52 et 53. En effet, en présence d'acide trifluoracétique, le proton en 1 de la chromone 52 subit un déplacement négatif $\Delta\delta = -0,57$ ppm et celui de l' α -pyrone 53 un déplacement de $\Delta\delta = -0,12$ ppm.

Condensation avec l'éther monométhylque du phloroglucinol.

Dans la série des condensations suivantes, nous avons étudié la réactivité de l'éther monométhylque du phloroglucinol 55, car dans ce cas,

en principe, deux chromones sont attendues 56 et 57, selon que la condensation s'opère sur les sommets 2 ou 4.



En effet, après chauffage de ce phénol 55 et du β -cétoester 24, nous avons isolé un mélange de 27 % de 56 et de 73 % de 57.

La séparation est possible par chromatographie sur plaque de silice avec le chloroforme comme éluant. Le composé 56 chélaté migre plus vite et n'est pas fluorescent aux U.V. Le second 57, en raison de son OH libre, a un R_f plus faible et montre une fluorescence bleue aux U.V.

On peut également séparer ces deux composés par cristallisation dans CHCl_3 ; 56 y est soluble à chaud, alors que 57 y est totalement insoluble.

Les données spectrales I.R. et U.V. sont bien celles de chromones.

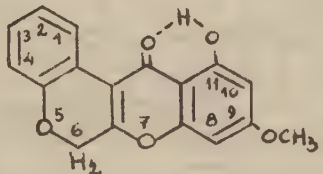
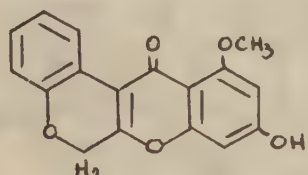
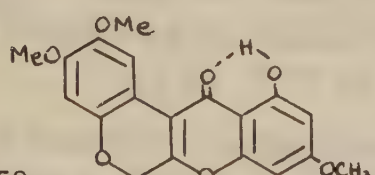
Le composé 56 a été obtenu également par méthylation partielle de 50 au diazométhane.

L'examen des spectres de R.M.N. des composés 56 et 57 confirme leur structure et les résultats sont indiqués dans le Tableau II.

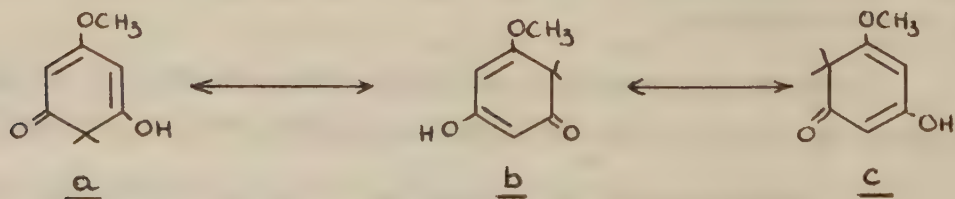
La présence d'un OH chélaté en 11 et un déblindage plus prononcé du proton en 1 permettent une identification aisée de 56.

Pour tous ces dérivés ayant une structure γ -pyronique, les protons 8 et 10 ne donnent qu'un seul signal.

TABLEAU II

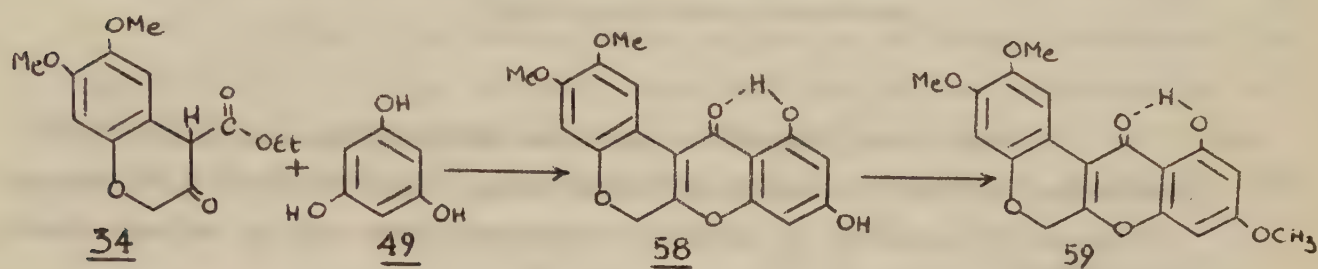
formules	1	2	3	4	6	8	9	10	11
<u>56</u> 	9,3	7 - 7,38			5,02	6,42	OCH ₃ 3,90	6,42	OH chélaté 13,7
<u>57</u> 	8,73	7 - 7,32			5,05	6,47		6,47	3,90
<u>59</u> 	9	OCH ₃ 3,90-3,97			6,59	5	6,41	OCH ₃ 3,90	OH chélaté 13

L'examen des pourcentages obtenus montre qu'une orientation est plus favorisée, ceci peut s'expliquer si l'on considère les formes de contribution du phénol où l'on en voit deux identiques b et c favorisant la formation du composé 57 ; le même phénomène a été observé par Guyot (43)



2°) Synthèse d'un roténoïde naturel : déhydrosermundone 59

Par condensation du β -cétoester 34 et du phloroglucinol anhydre 49, nous avons obtenu le déhydro-apotoxicarol 58, composé inaccessible par réaction de Hoesch (67), mais déjà préparé par dégradation ménagée de l' α -toxicarol (70).



Les constantes physiques de notre composé et de son dérivé acétylé sont en accord avec les données de la littérature (67).

La méthylation par une solution étherée de diazométhane, conduit à la déhydrosermundone 59, obtenue par ailleurs directement par condensation du β -cétoester 34 avec l'éther monométhyle du phloroglucinol 55.

Le spectre de R.M.N. de la déhydrosermundone 59 est décrit dans le Tableau II.

La réduction de la double liaison en 6a - 12a selon Matsui (29) n'ayant pas donné les résultats escomptés, une nouvelle méthode est à l'étude, qui devrait nous mener à la sermundone, isolée par Ollis de Mundulea sericea (21) et dont la synthèse n'a pas encore été décrite.

CHAPITRE III

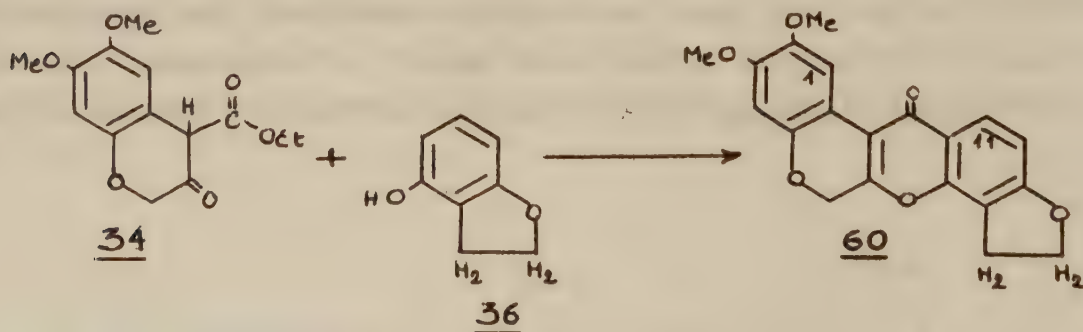
ROTENOÏDES PENTACYCLIQUES

Comme nous l'avons vu dans les généralités, les roténoïdes naturels sont généralement pentacycliques, aussi était-il intéressant d'aborder la synthèse de composés pentacycliques par la méthode thermique.

I.- ROTENOÏDE PENTACYCLIQUE DERIVE DU RESORCINOL :

DEHYDRO-DIHYDROELLIPTONE

Pour cela nous avons condensé la diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3 34 avec le dihydrokaranjol 36, un seul composé est attendu. Nous avons isolé une chromone 60, avec un rendement de 10 %, dont les constantes physiques sont en accord avec celles de Harper (72), qui a obtenu cette substance à partir de l'elliptone naturelle.

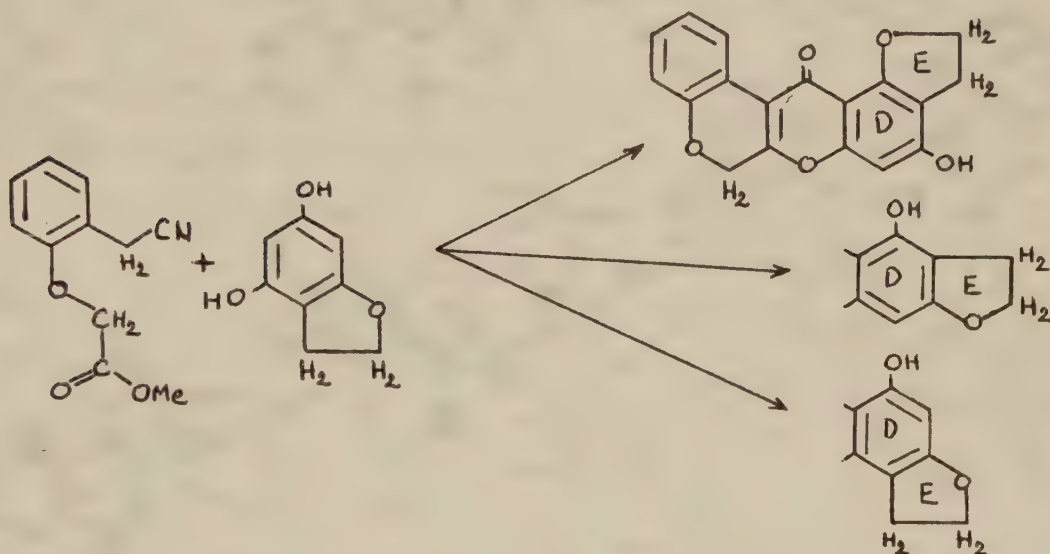


Le spectre de R.M.N. est, ici encore, caractéristique de ce genre de composé et montre bien la présence des 2 protons 1 et 11 déblindés.

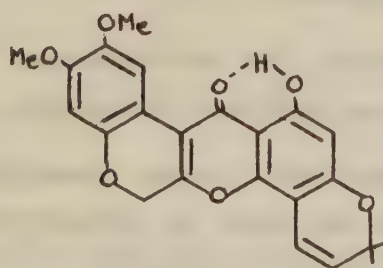
II.- ROTENOÏDES PENTACYCLIQUES DERIVES DU PHLOROGLUCINOL

Nous avons vu précédemment qu'il était possible d'obtenir par condensation thermique, directement des déhydroroténoïdes tétracycliques, certains porteurs de substituants en 9, d'autres en 2 - 3 - 9 tel 48 et surtout, des composés ayant en plus des substituants en 11 comme 58 et 59.

A notre connaissance, il n'existe pas de travaux concernant la synthèse de roténoïdes naturels pentacycliques porteurs d'hydroxyle en 11. Seule une publication parue en 1968 mentionne l'obtention de composés dans la série des déméthoxymalaccols par la méthode de Hoesch (30).

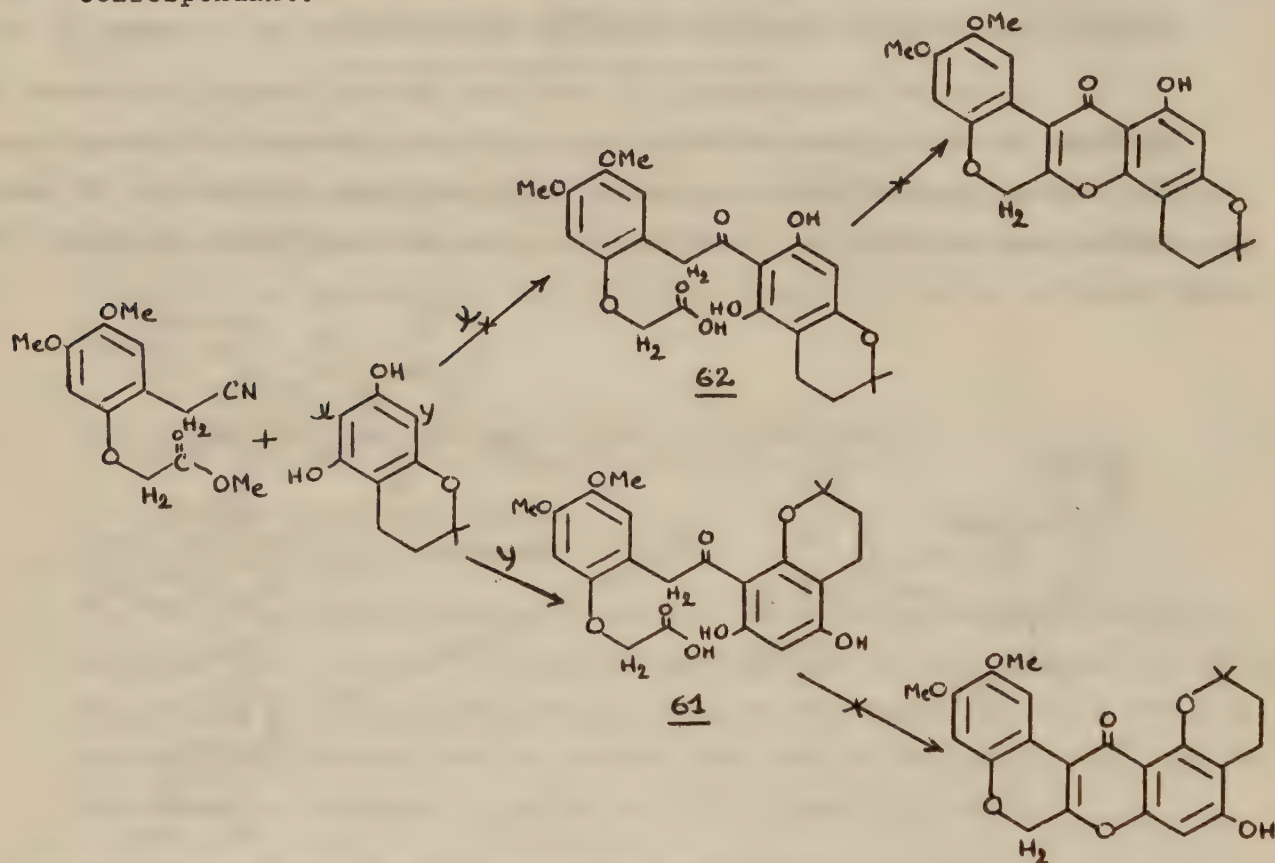


Nous nous sommes alors intéressés à la série des toxicarols, cherchant à obtenir par synthèse le déhydro α -toxicarol qui est un produit naturel extrait des racines de Derris et isolé par Clark et Keenan en 1933 (74).



déhydro α -toxicarol

Signalons qu'en 1937, les essais de Robertson (68) pour préparer par sa méthode des structures du genre déhydrotoxicarol ont échoué. Il isola l'acide allodihydrotoxicarolique 61, isomère de l'acide dihydrotoxicarolique 62 cherché, et ne put le cycliser en le déhydroroténoïde correspondant.



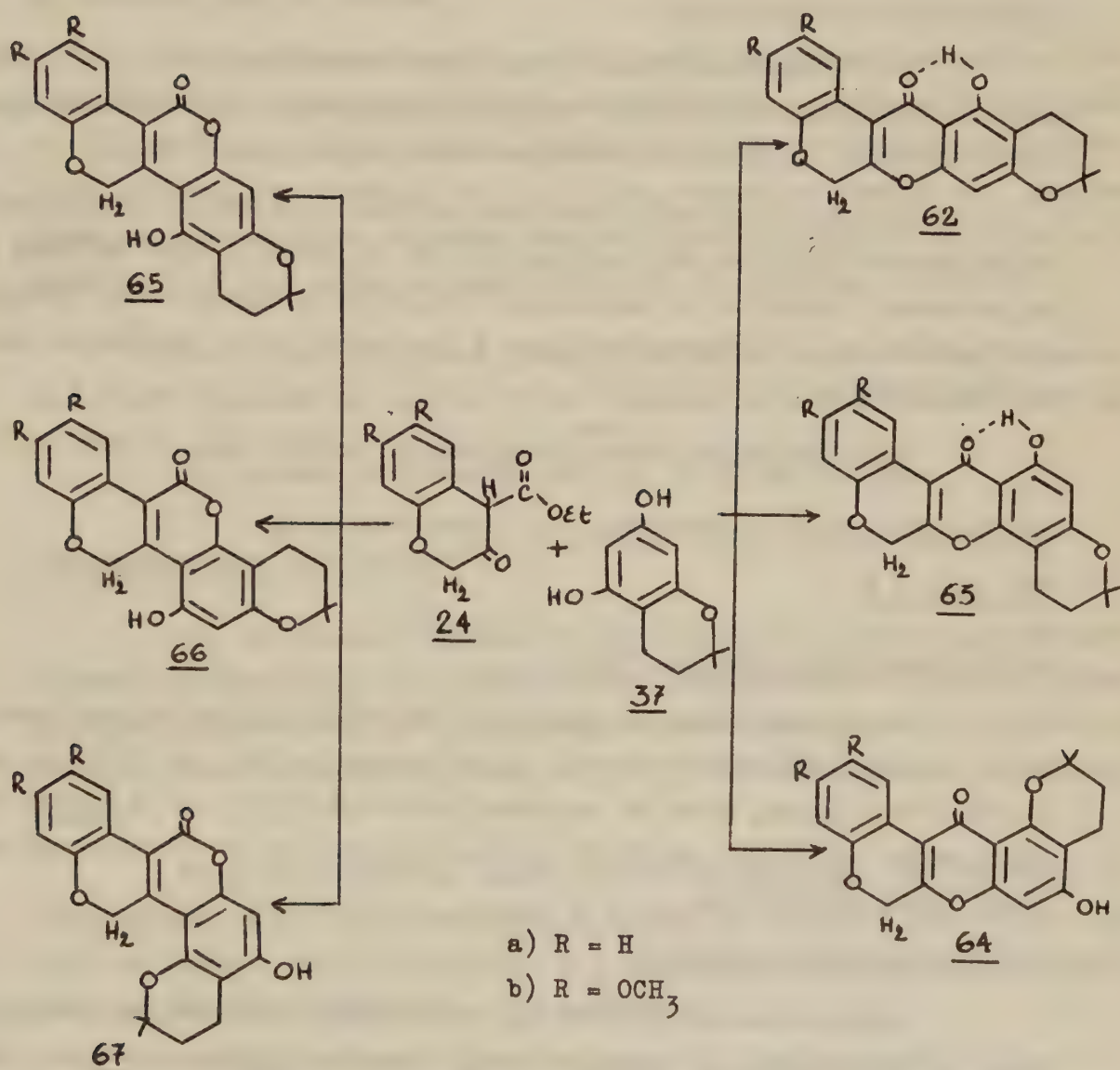
Or, on connaît les difficultés déjà rencontrées par cet auteur lorsqu'il chercha à obtenir des roténoïdes tétracycliques diméthoxylés sur le noyau A par la condensation de Hoesch entre le phloroglucinol et l'acétonitrile correspondant (67).

Pour notre part, par condensation thermique, nous avons pu même dans ce cas aboutir aux dérivés tétracycliques cherchés.

Dès lors, nous nous sommes demandés si la condensation thermique ne permettrait pas la synthèse de roténoïdes pentacycliques hydroxylés en 11, tels que les déhydrotoxicarols.

1°) Condensation des carbéthoxy-4 chromanone-3 avec le diméthyl-2,2 dihydroxy-5,7 chromanne.

Le schéma de la marche possible de la condensation peut être représenté comme suit :



Se référant au fait que les condensations thermiques entre le phloroglucinol et les β -cétoesters nous avaient fourni uniquement des chromones et non un mélange de coumarines et de chromones, nous pouvions espérer qu'il en serait encore de même ici.

Nous avons étudié deux séries de composés, celle où $R = H$ et celle où $R = OCH_3$. Seuls certains des composés où $R = OCH_3$ étaient déjà connus. Nous avons pu, dans ce cas, identifier les produits préparés selon notre méthode, après les avoir séparés et prouvé leur structure. Cela nous a permis de confirmer les structures des produits 62b et 63b.

Technique de condensation

Les essais sont menés à des températures de 150 à 170°, c'est-à-dire plus basses que celles employées auparavant. Les phénols sont plus réactifs, la durée de réaction étant de 2 à 3 h.

Les meilleurs résultats sont obtenus en mettant en jeu des quantités équimoléculaires de β -cétoesters et de phénols, sous un vide partiel, en présence d'azote et en maintenant toujours les proportions initiales de réactifs en les introduisant peu à peu seuls ou en suspension dans le benzène anhydre.

Les rendements bruts atteignent 35 à 40 % dans le cas où $R = OCH_3$.

Condensation avec la carbéthoxy-4 chromanone-3 24

Cas où $R = H$

a) Isolement des produits bruts

La condensation de quantités équimoléculaires du β -cétoester 24 avec le phénol 37 nous a fourni, après précipitation par l'éther, un produit brut jaune, avec un rendement moyen de 30 %, et à partir duquel nous avons isolé deux produits en quantité majeure et deux autres en très faible proportion.

b) Séparation des composés

Après dissolution dans le chloroforme bouillant du produit brut de la condensation, il reste un résidu important blanc insoluble dans la plupart des solvants, même dans l'acide acétique, seule la pyridine a permis de le dissoudre. Il est constitué de microcristaux qui se décomposent vers 300°. La réaction avec une solution alcoolique de $FeCl_3$ étant négative, le composé ne présente pas d'hydroxyle chélaté.

Le spectre U.V. montre un point d'inflexion vers 296 nm et une bande intense à 268 et 218 nm, valeurs en accord avec celles d'une chromone. Le spectre I.R. montre une bande ν_{CO} à 1635 cm^{-1} et un pic à 3160 cm^{-1} , caractéristique d'un OH non chélaté.

Dès lors, la seule structure possible parmi les trois chromones représentées sur le schéma était la structure 64a. En chromatographie sur couche mince, ce composé migre très peu car l'hydroxyle libre retient la molécule sur la silice.

Cette chromone est la seule, parmi les chromones isolées, se dissolvant peu à peu lorsqu'on la met en présence d'une solution étherée de diazométhane. Elle fournit, après évaporation et recristallisation dans l'alcool, un produit, F : $236-238^\circ$, ayant un spectre U.V. également caractéristique d'une chromone avec un point d'inflexion à 350 nm et un maximum à 269 nm, ainsi qu'une bande I.R. de chromone à 1635 cm^{-1} .

Nous avons également préparé le dérivé acétylé afin de mener une étude comparée de R.M.N. et sur laquelle nous reviendrons plus loin.

Cet isomère représente environ 30 % du mélange.

Chromatographie préparative

Les chromones à séparer étant insensibles aux U.V., la chromatographie préparative a été effectuée sur silice Merck GF 254 qui permet de mieux séparer sous U.V. les plages sombres sur fond fluorescent, le solvant éluant étant un mélange de 2 à 5 % de méthanol dans le chloroforme.

Nous avons séparé, après plusieurs passages, une fraction de tête soluble dans le chloroforme, à partir de laquelle nous avons récupéré un produit jaune très pâle, F : $221-223^\circ$ (après recristallisation dans un mélange 2/3 éthanol, 1/3 acétone).

Ce composé donne une coloration vert pâle avec la solution alcoolique de FeCl_3 . Son spectre U.V. a un point d'inflexion à 332 nm avec un ϵ faible; un deuxième point d'inflexion à 292 nm et des maximums à 272 et 218 nm nous indiquent une structure de chromone. D'autre part, son spectre I.R. montre une bande ν_{CO} à 1640 cm^{-1} et une bande correspondant à un hydroxyle chélaté à 3450 cm^{-1} .

Les essais de coloration de Gibbs sont peu convaincants.

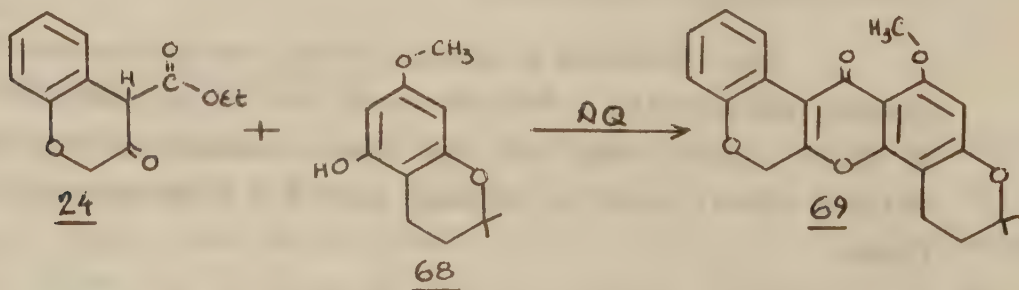
Cet isomère, comme nous le montrerons plus loin, doit être l'isomère linéaire 62a. Il représente 50 à 60 % du mélange brut.

Signalons que, par cristallisation fractionnée du produit brut, nous avons obtenu une faible quantité d'un composé, dont les spectres U.V. et I.R. sont ceux d'une chromone, et qui, nous le verrons, est l'isomère 63a.

D'une fraction intermédiaire, nous avons isolé, mais en très faible quantité (1 à 2 %), un produit jaune dont le spectre U.V. est celui d'une coumarine avec une bande intense à 383 nm, un autre point d'inflexion à 320 nm et un maximum à 277 nm. Le spectre I.R. montre un ν_{CO} de lactone à 1665 cm^{-1} et un OH chélaté à 3100 cm^{-1} .

c) Preuve chimique de structure

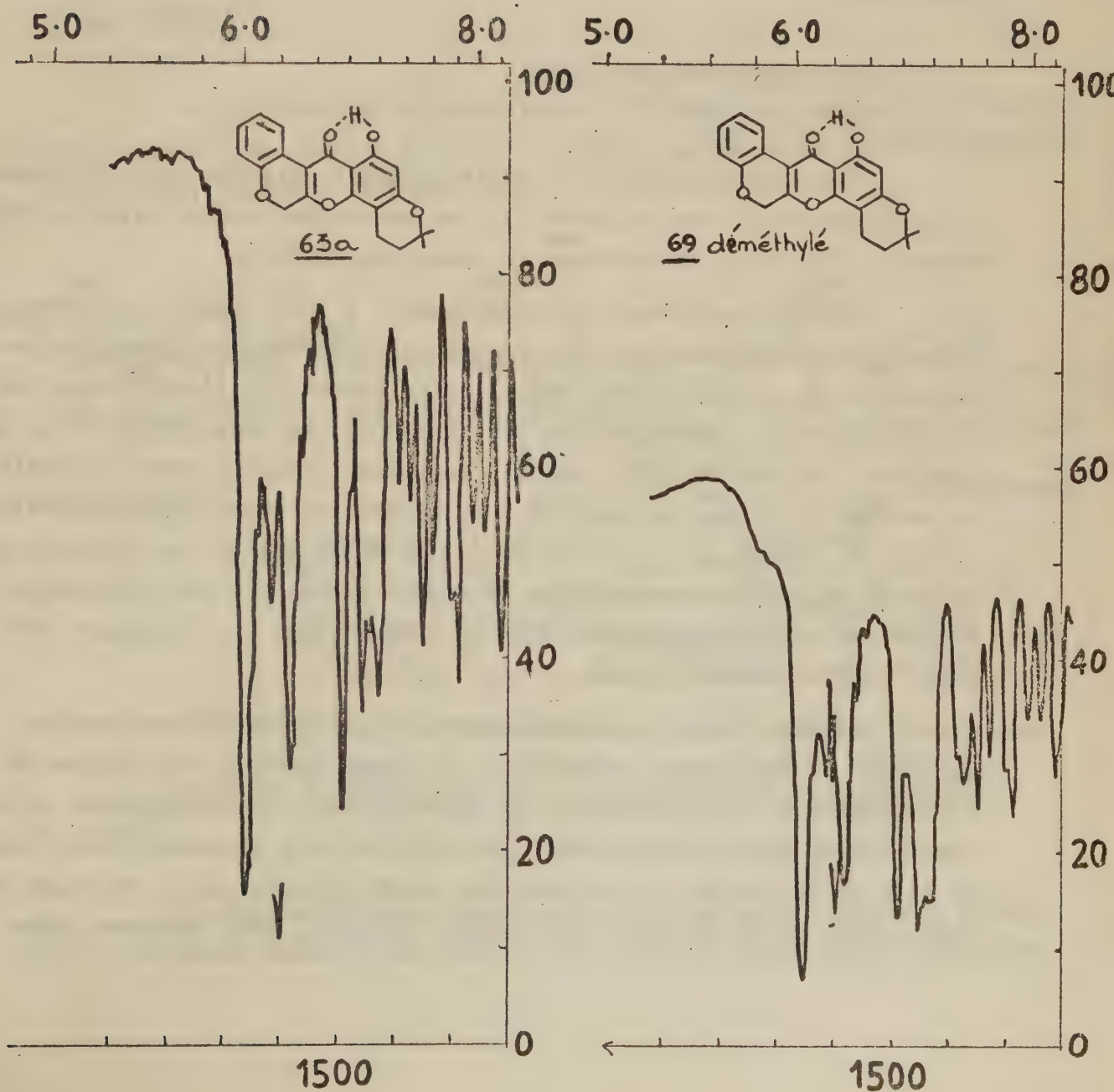
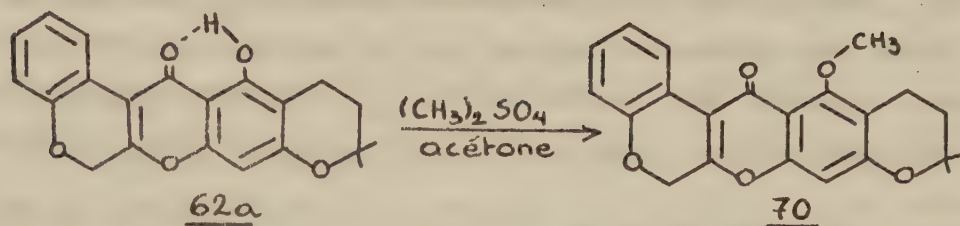
Afin d'avoir une preuve chimique de structure, nous avons condensé le β -cétoester 24 avec le phénol 68.



Dans ce cas, un seul composé est attendu ; 69 isolé, F : 248-250°, a une structure angulaire identique à celle de 63a. Son spectre U.V. est celui d'une chromone et son spectre I.R. montre aussi un pic ν_{CO} de chromone à 1655 cm^{-1} .

En ce qui concerne le composé de constitution supposée 62a, il a fourni, après une méthylation laborieuse du fait de la chélation, une chromone de masse moléculaire $M = 364$, 70, identique à celle de la substance 69, avec un point de fusion F : 190-191° et des spectres I.R.

et de R.M.N. différents. De ce fait, l'isomère de 69 ne peut avoir que la structure linéaire 62a.



D'autre part, par déméthylation de 69 à l'aide d'une solution d'acide bromhydrique au sein de l'acide acétique, nous avons obtenu le composé déméthylé (réaction positive avec une solution alcoolique de FeCl_3), son spectre I.R. montre une bande $\nu_{\text{C=O}}$ de chromone à 1660 cm^{-1} et un OH non chélaté à 3400 cm^{-1} . Ce spectre est identique à celui obtenu à partir des faibles quantités de chromone 63a isolée par cristallisation fractionnée : 62a serait donc bien l'isomère linéaire.

En conclusion, on peut dire que, de cette opération, nous avons isolé deux composés en quantités majeures, qui sont les chromones 64a et 62a, des traces de la troisième chromone 63a et une faible quantité d'une coumarine.

2°) Déhydrodihydro-toxicarols

Cas où $\text{R} = \text{OCH}_3$
-----3

Nous avons condensé, dans les mêmes conditions que précédemment, le β -cétoester 34 avec le phénol 37 et nous avons isolé, avec des rendements de 35 à 40 %, un mélange de plusieurs produits.

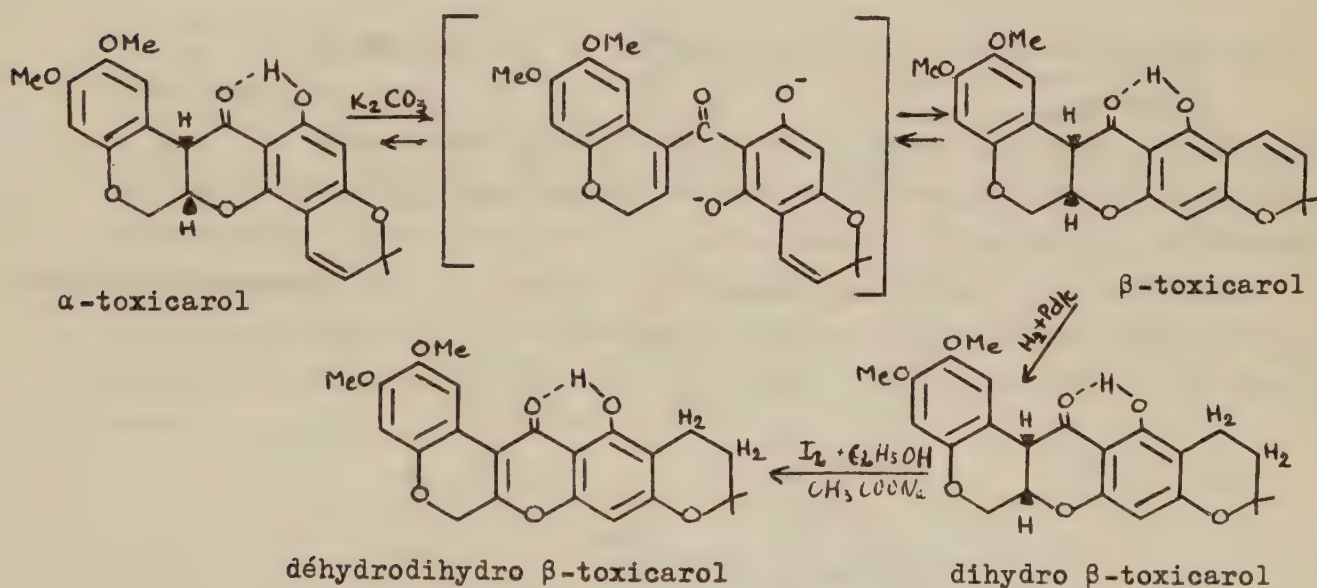
Par un traitement au chloroforme à l'ébullition, nous avons obtenu, de la même manière que précédemment, un composé insoluble que nous avons pu recristalliser dans l'acide acétique à l'ébullition (cristaux beige clair, décomposition pour $t > 300^\circ$). La réaction au FeCl_3 est négative. Le spectre U.V. comporte un palier à 310 nm avec ϵ faible ; un maximum à 276 nm, son spectre I.R. montre une bande d'OH non chélaté à 3150 cm^{-1} et un $\nu_{\text{C=O}}$ à 1632 cm^{-1} : nous avons bien une chromone qui ne migre pas par chromatographie en couche mince, n'a pas d'hydroxyle chélaté et ne peut correspondre qu'au composé 64b. Le rendement est de 10 à 15 % du rendement total.

D'autre part, nous avons soumis la solution chloroformique résultant du traitement précédent à la chromatographie sur plaque de silice Merck G E 254 réactivée, le solvant étant le chloroforme. Nous avons séparé assez difficilement, après plusieurs passages, deux fractions en tête de la plaque. On en récupère, après élution par un mélange de chloroforme et de méthanol sur petites colonnes, deux composés jaune clair.

La fraction correspondant au produit ayant migré le plus haut est la plus abondante (20 à 25 % du produit brut), F : 230° , elle donne une coloration vert pâle non immédiate avec une solution alcoolique de FeCl_3 . La réaction de Gibbs est positive, mais non intense. Le spectre U.V. est celui d'une chromone et le spectre I.R. montre une bande chélaté à 3420 cm^{-1} et une bande de $\nu_{\text{C=O}}$ de chromone à 1640 cm^{-1} .

La fraction suivante fournit, après élution, un composé jaune foncé, avec un rendement de 18 % environ, F : 263-264° , qui développe une coloration verte avec une solution alcoolique de FeCl_3 ; son spectre U.V. est celui d'une chromone et son spectre I.R. montre également un OH chélaté faible à 3400 cm^{-1} ainsi qu'une bande carbonyle de chromone $\nu_{\text{C=O}}:1660 \text{ cm}^{-1}$.

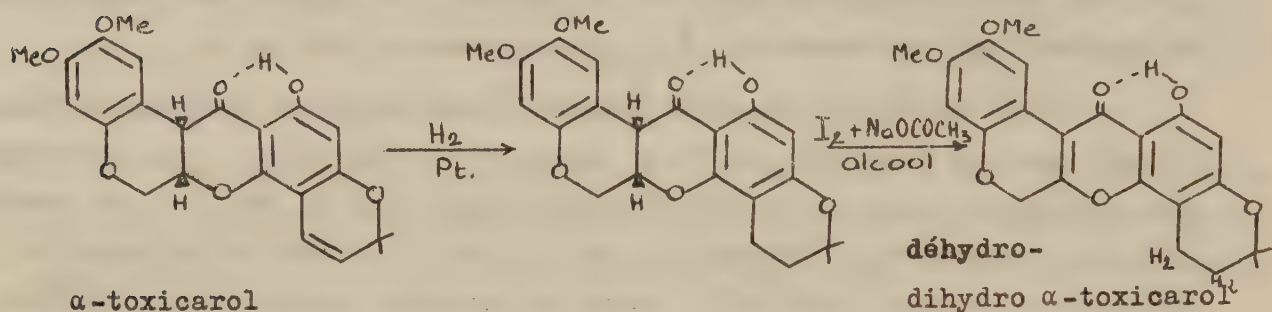
Le déhydrodihydro β -toxicarol a été obtenu à partir de l' α -toxicarol naturel par Cahn et coll. (75), selon le mécanisme suivant revu par Jennen (76), puis par Crombie (77).



De point de fusion F : 227° , il correspond au composé 62b (F : 230°).

Le déhydrodihydro α -toxicarol a été également obtenu à partir de l' α -toxicarol naturel par Clark (78) et par Robertson (68). De point

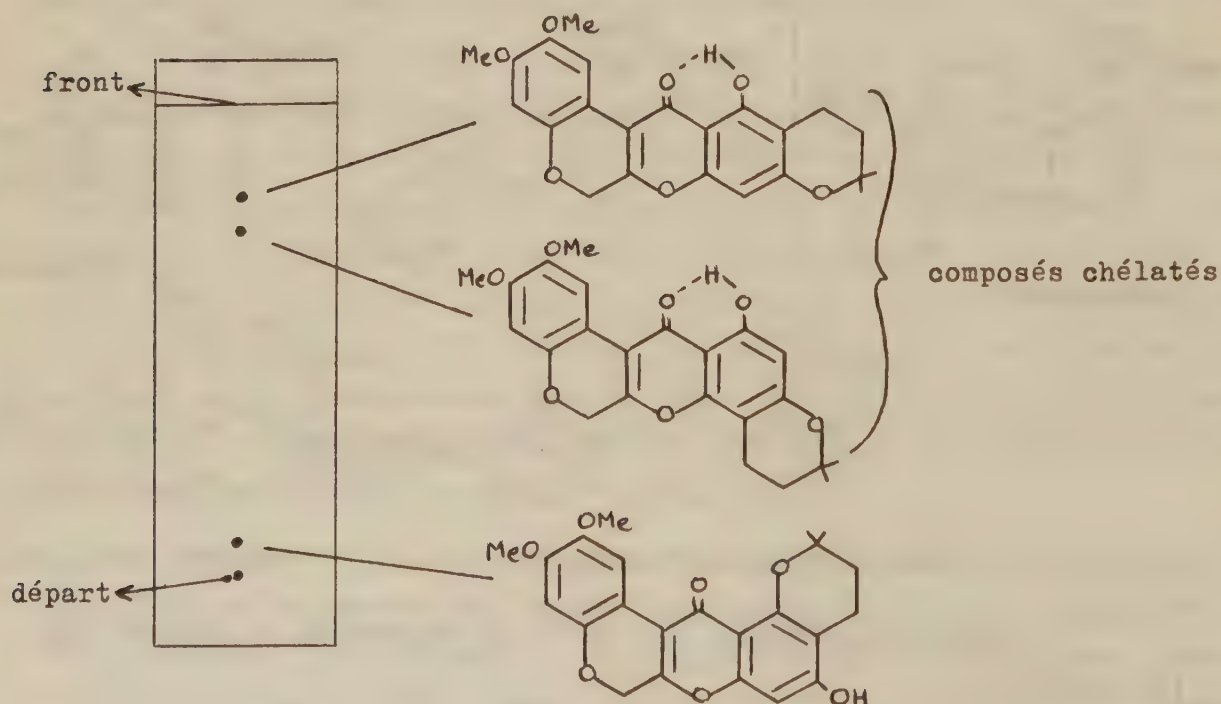
de fusion F : 259-260°, il correspond au composé 63b (F : 260°). Les dérivés acétylés correspondants ont été préparés, leurs points de fusion sont ceux de la littérature (68,70).



3°) Etude comparative des deux séries de composés a) R = H , b) R= OCH₃

a) Chromatographie sur plaque analytique de silice

Dans les deux cas, les produits migrent dans le même ordre sur plaques de silice, avec le chloroforme comme solvant-éluant.



b) Etude spectrale I.R.

Maintenant que les composés 62a et 63a ont leur structure déterminée, nous pouvons nous servir de leurs données spectrales pour confirmer celles des composés où $R = OCH_3$ obtenus précédemment.

En effet, examinons et comparons les spectres I.R., pris dans KBr, des trois chromones 62b, 63b et 64b (Tableau III). Nous voyons que les bandes $\nu_{C=O}$ chromones sont bien différenciées :

64b a la fréquence la plus faible 1632 cm^{-1} , son homologue dans la série sans méthoxyle 64a a sensiblement la même valeur ;

63b a son $\nu_{C=O}$ à 1660 cm^{-1} , on trouve la même valeur pour 63a ;

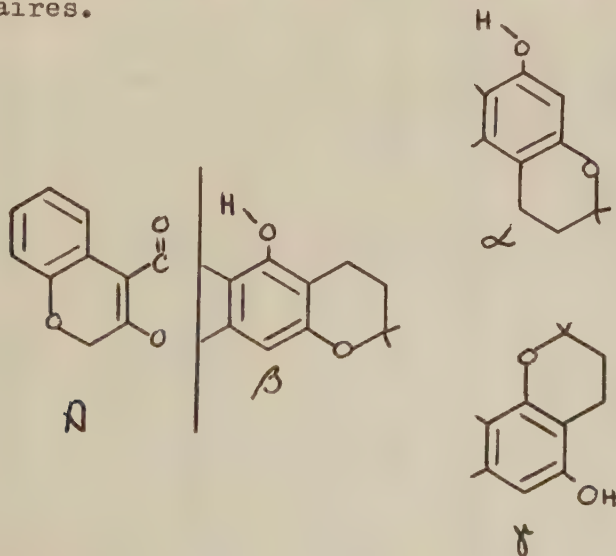
62b a son $\nu_{C=O}$ à 1640 cm^{-1} et le produit 62a a son $\nu_{C=O}$ à 1650 et 1640 cm^{-1} .

Ces résultats sont bien en accord avec nos conclusions précédentes quant à la structure des composés 62b, 63b et 64b.

c) Spectres de R.M.N.

La spectrographie de R.M.N. nous apporte la confirmation des structures proposées.

Le problème se pose pour nous de la façon suivante : Nous avons, pour chacune de nos deux séries de substances, une région de la molécule correspondant au β -cétoester qui reste commune (A), dont l'influence sera constante sur les protons de la deuxième partie de la molécule. Cette deuxième partie pouvant prendre trois configurations qui correspondent aux orientations α , β et γ , l'une β est linéaire et les deux autres angulaires.



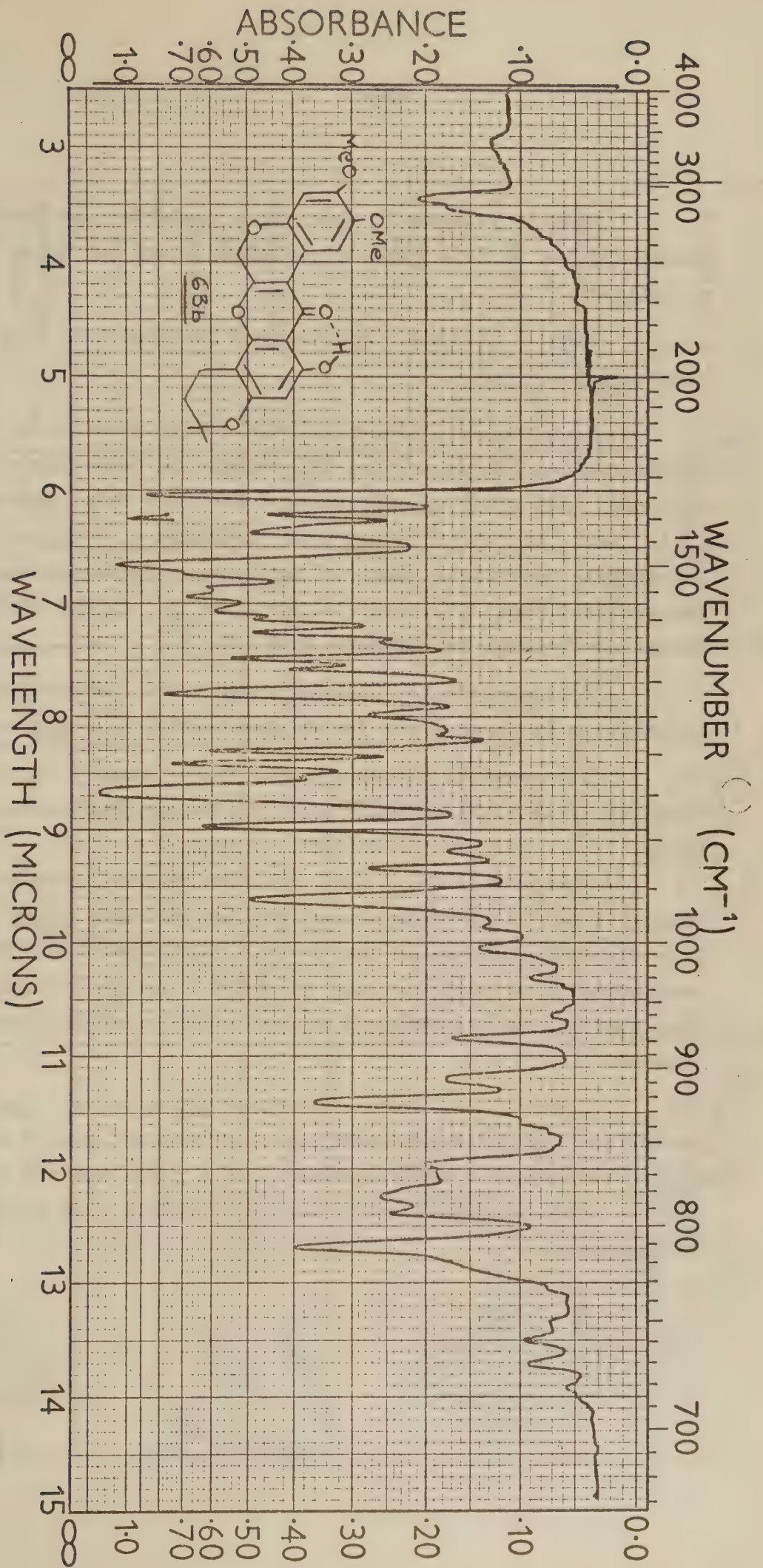
Spectre I.R. en cm^{-1}

fonctions						
carbonyl chromore	1640	1640	1660	1660	1632	1635
OH hydroxyl: phénolique	3420	3450	3400	3400	3150	3160

Spectre U.V. en n.m.

	305 278 217	332 p.t. inf. 292 p.t. inf. 272 218	320 305 278	304 p.t. inf. 267	310 276	294 p.t. inf. 268 216
Test coloré	+	+	+		-	-

TABLÉAU III



Dans le Tableau IV nous avons rassemblé les données de R.M.N. concernant les dérivés 62a , 63a , 64a , ainsi que leurs dérivés méthylés et acétylés.

Dans le Tableau V sont réunis les résultats des mesures relatives à 62b , 63b.

Tout d'abord, nous avons voulu voir le rôle de l'acétylation des hydroxyles libres sur les CH_2 voisins du noyau chromanne, nous inspirant pour cela d'un travail présenté dans une thèse passée au Laboratoire (80). Seul, le roténoïde 64a , de structure γ , voit son CH_2 en péri de l'hydroxyle phénolique subir un déplacement diamagnétique $\Delta\delta = +0,26$, les spectres étant pris dans la pyridine D_5 ; ce qui distingue le noyau chromanne de celui du chromène (81).

Nous avons alors entrepris une étude comparative des protons aromatiques du noyau D sur les dérivés méthylés de 62a , 63a et 64a.

Nous voyons, Tableau IV, que chaque composé a le proton aromatique du cycle D qui apparait pour une valeur différente du champ magnétique.

Massicot et coll. (82) ont bien montré l'action blindante du méthoxyle sur les protons aromatiques en position ortho des cycles B et C de diverses flavones et isoflavones. Le noyau D des roténoïdes a une configuration voisine de celle du cycle B des isoflavones. Nous avons donc appliqué un raisonnement analogue afin d'explicitier les résultats obtenus.

L'examen des trois structures 62a méthylé , 64a méthylé et 69 montre que les protons aromatiques 8 et 10 sont soumis en ortho et en para à trois genres d'influences 1 , 2,3 , qui ont des effets blindants sur les protons aromatiques, mais qui agissent avec des intensités différentes.

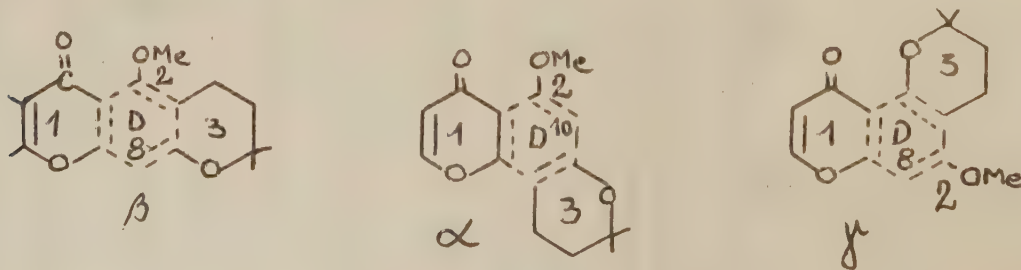
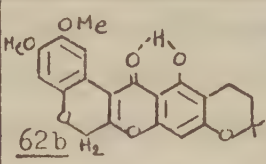
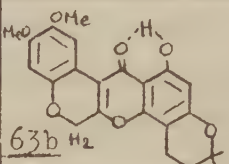
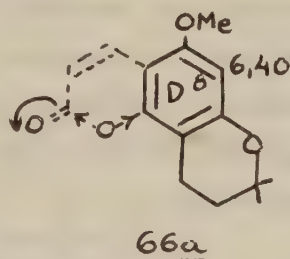
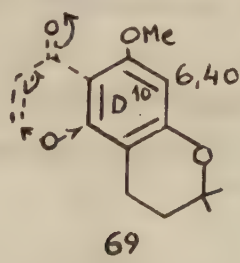
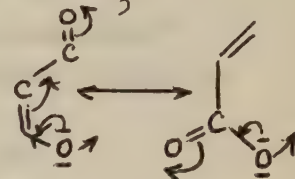


Tableau V-RMN

formules				
	OH	OAc	OH	OAc
Gem diméthyle	1,39	1,40	1,37	1,37
CH ₂ α	2,78	2,75	2,75	2,82
β	1,86	1,88	1,85	1,86
OAc		2,55		2,45
OCH ₃	3,94 4,02	3,93 4,01	3,87 3,45	3,85 3,94
OCH ₂	5,05	5,02	4,99	4,95
H-4 aromatique	6,67	6,66	6,52	6,53
H-8 aromatique	6,41	6,84	H-10 6,25	6,50
H-1 aromatique	8,44	8,57	8,31	8,40
OH chélaté	13,45		12,63	

On peut calculer l'influence des substituants 1 et 2 . On s'aperçoit alors que les différentes valeurs trouvées pour H-8 et H-10 sont liées à la position du substituant 3 , c'est-à-dire du cinquième cycle. Réciproquement si, dans une structure voisine, le proton aromatique résonne à l'une des valeurs vues précédemment, ce proton doit avoir le même environnement. C'est ce raisonnement que nous avons tenu pour élucider la structure du composé 66a , α -lactone isolée lors de notre condensation.

Nous avons trouvé pour le proton aromatique 6,40 ppm, valeur identique à celle de H-10 de 69 qui a, de part et d'autre, un OCH_3 et le cycle diméthyl-2,2 pyranne et, en para, l'enchaînement :
Il suffit de remplacer en para de H-8 ce motif par celui de la lactone qui a un effet identique, pour obtenir la structure 66a pour cette coumarine.



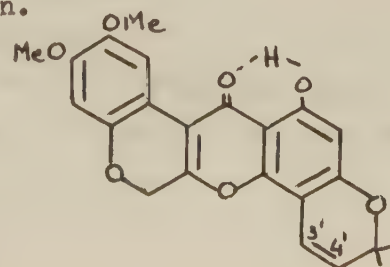
En ce qui concerne les composés 62b et 63b, le déblindage est plus intense pour le proton H-8 de 62b et s'accroît après acétylation de l'hydroxyle chélaté, on observe alors un déblindage de $\Delta\delta = + 0,42$ pour 62b et de $\Delta\delta = + 0,25$ pour 63b.

4°) Conclusion

Nous voyons que le diméthyl-2,2 dihydroxy-5,7 chromanne est un phénol actif, qui se comporte de manière analogue au phloroglucinol, et qui nous a permis d'isoler les trois chromones dans le cas où $\text{R} = \text{OCH}_3$.

Le déhydrodihydro α -toxicarol 63b est très proche d'une substance naturelle le déhydro α -toxicarol. La création de la double liaison en 3'-4' est en cours de réalisation.

Déhydro α -toxicarol



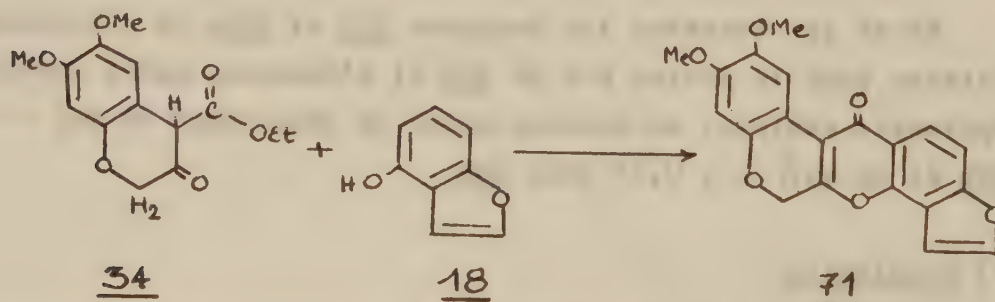
III.- SYNTHESE DIRECTE DE ROTENOÏDES PENTACYCLIQUES AYANT LE CYCLE E

NON SATURE

1°) Déhydroelliptone 71

Nous avons, dans la première partie du Chapitre III, étudié la réactivité du dihydrokaranjol 36. Il était intéressant de tenter la condensation directe de la diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3 avec le karanjol 18 lui-même, bien que nous puissions craindre qu'il soit thermiquement instable et que sa réactivité soit diminuée par rapport à celle du produit saturé.

En condensant le β -cétoester 34 et le phénol 18 à une température voisine de 160° , sous vide partiel, et en introduisant les réactifs peu à peu et en solution dans le benzène anhydre, nous avons isolé directement, quoiqu'avec un faible rendement, la déhydroelliptone 71 en cristaux jaunes et dont le point de fusion et les données spectrales sont en accord avec la littérature (40,84).



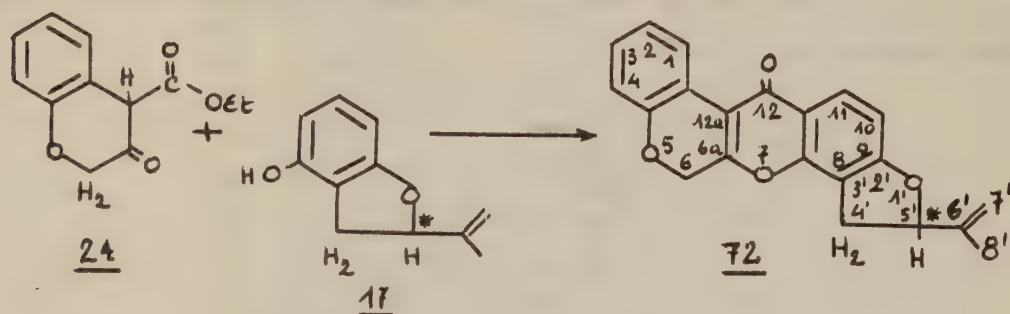
Le passage de la déhydroelliptone à l'elliptone a été réalisé par Fukami et coll. (84), selon le procédé classique décrit par Miyano (29).

2°) Etude dans la série de la déhydroroténone.

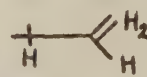
Ces recherches ont un intérêt particulier. Le fait que le tubanol 17 soit obtenu par décarboxylation thermique de l'acide tubaïque, voir p. 26, en conservant son activité optique $[\alpha]_D^{22} = -20,8$ (CHCl_3 , $c = 0,7$) permettait de concevoir que sa condensation thermique avec un β -cétostère pouvait s'effectuer sans modifier sa stéréochimie, contrairement à ce qui se passe quand on essaie de l'utiliser dans une réaction acido-catalysée de Hoesch (8).

Préparation d'un modèle

Nous avons d'abord effectué la condensation du tubanol 17 avec le β -cétostère 24 et nous avons isolé le roténoïde 72.



La réaction a eu lieu selon nos prévisions. En effet, les spectres I.R. et U.V. de ce composé présentent les bandes caractéristiques des chromones. Le spectre de R.M.N. nous apporte encore ici une preuve de structure. Nous distinguons aisément :

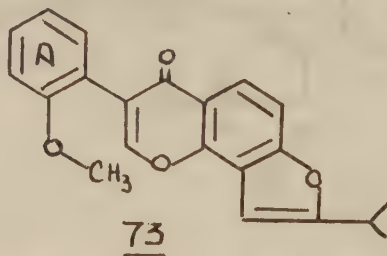
à 1,8 ppm, un singulet (CH_3) qui dans le tubanol 17 apparaît à 1,72 ppm ;
 entre 2,90 et 3,76 ppm, un multiplet d'un système de type ABX qui dans le tubanol 17 apparaît entre 2,6 et 3,4 ppm ;
 à 4,98 ppm, un singulet (OCH_2) ;
 entre 4,98 et 5,55 ppm, trois protons du motif  ;
 entre 6,81 et 7,33 ppm, quatre protons aromatiques ;
 à 8,13 ppm, 1 proton aromatique, doublet ($J=8,5$ Hz) couplage ortho H-11
 à 8,88 ppm, un proton aromatique, quadruplet ($J=7$ Hz et 2 Hz) couplage ortho et méta H-1.

Nous retrouvons le déblindage des protons 1 et 11 caractéristiques.

Ces données montrent que la double liaison du tubanol est demeurée en sa position initiale. Si elle avait migré en 4'-5', on aurait eu deux méthyles identifiables. Si le noyau furannique s'était ouvert, nous aurions eu une autre répartition des protons et surtout nous n'aurions pas eu de pouvoir rotatoire. Or, notre composé a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{22} = -47,5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,54$), ce qui implique l'existence du carbone asymétrique en 5'.

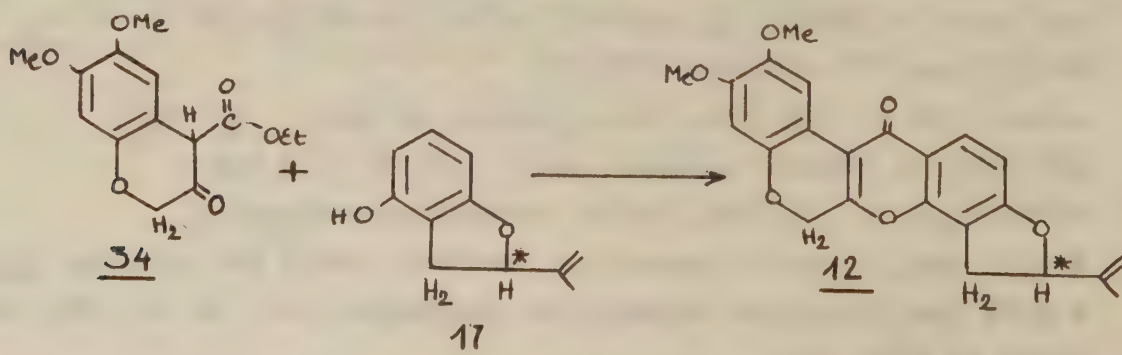
Ainsi, nous avons donc obtenu le modèle 72.

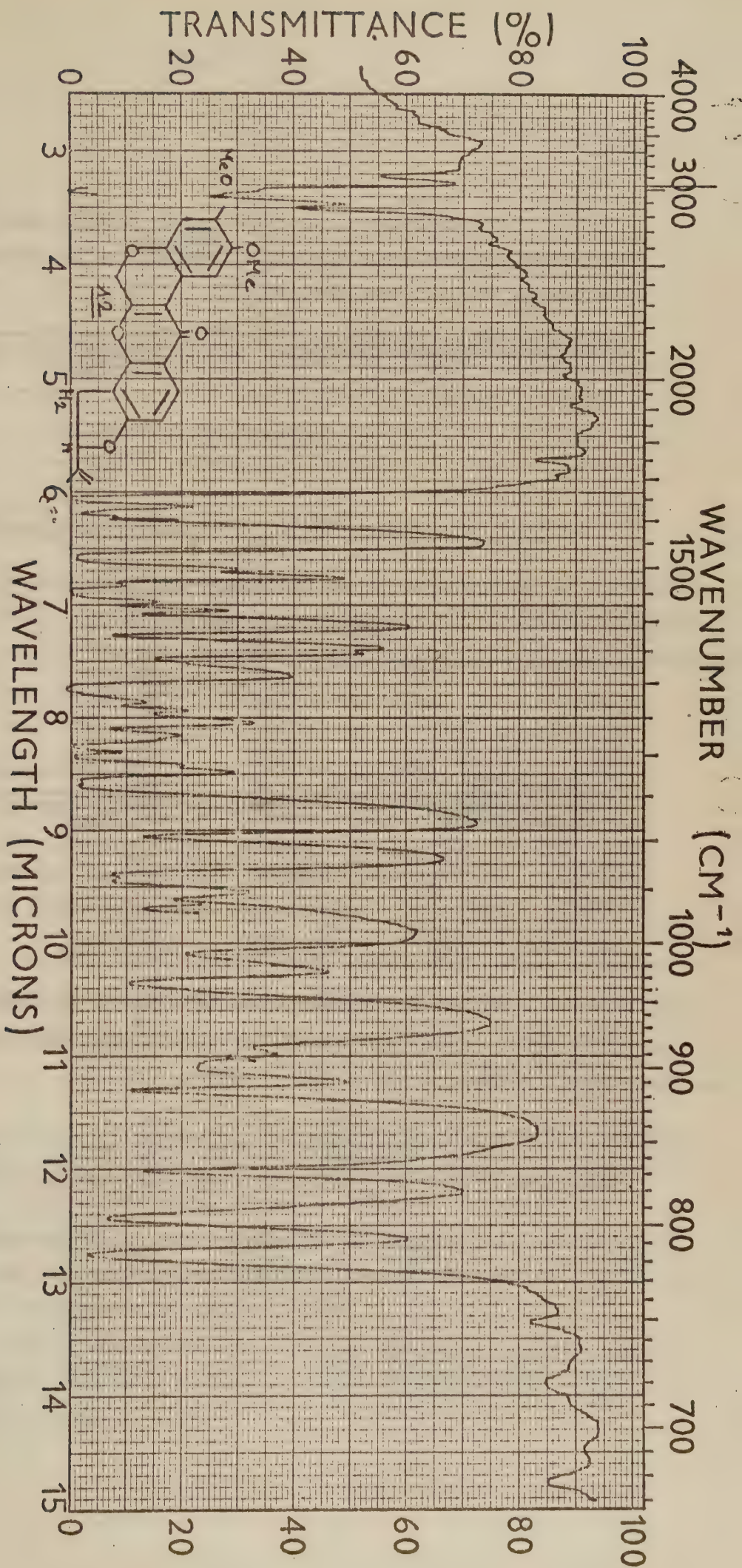
Un tel composé sans substituant sur le noyau A, comme l'est 72, pourrait exister à l'état naturel, en effet, la munétone 73, isolée en 1966 par Dutta (85) de Mundelea sericea, est une isoflavone très voisine de 72 et, comme on le sait, certaines isoflavones sont des précurseurs des roténoïdes (15,16).



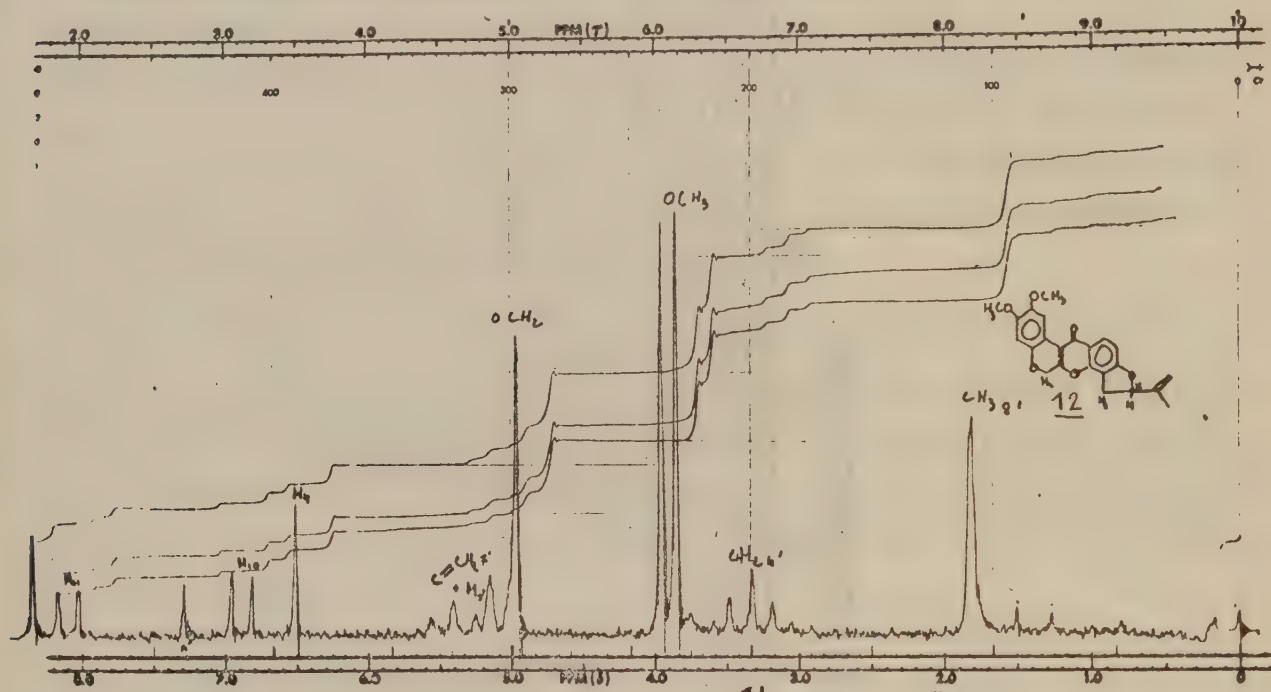
Synthèse de la déhydroroténone 12 optiquement active

En fonction des résultats obtenus précédemment, il nous a suffi de condenser le β -cétoester 34 avec le tubanol 17 pour obtenir la déhydroroténone 12, identique au produit naturel (86,87).





Les spectres I.R., U.V. et de R.M.N. sont superposables à ceux du produit obtenu par oxydation ménagée de la roténone 2 (88,89). Point de fusion mélangé non abaissé.



De plus notre composé a un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{22} = -42^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,54$), alors que celui du produit d'oxydation de la roténone est : $[\alpha]_D^{22} = -40^\circ$ (CHCl_3 , $c = 0,53$).

Enfin, la déhydroroténone obtenue par cyclisation de l'acide derrisique naturel est décrite avec un pouvoir rotatoire de $[\alpha]_D^{23} = -38,8^\circ$ (90).

Nos rendements sont voisins de ceux obtenus par Miyano et Matsui en 1965-1966 par la méthode aux énamines (41).

Le passage de la déhydroroténone à la roténone étant connu (29) nous avons donc là une nouvelle voie d'accès à la roténone naturelle.

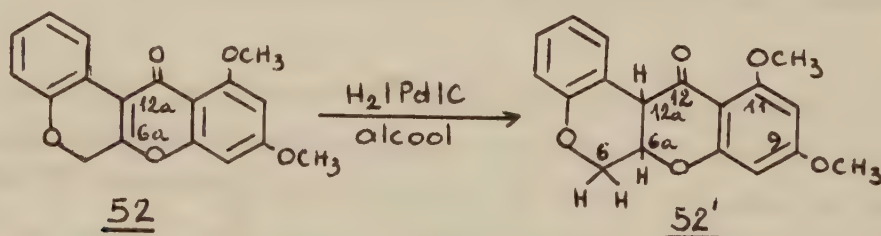
CHAPITRE IV

PASSAGE DES DEHYDRO-6a-12a ROTENOÏDES SUBSTITUÉS EN 11

AUX ROTENOÏDES VRAIS.

Réduction catalytique de la double liaison en 6a-12a.

Il est connu que la réduction au borohydrure de la double liaison en 6a-12a, telle que l'a décrite Matsui, ne convient pas pour les roténoïdes substitués en 11 (30), aussi avons nous étudié la réduction catalytique sur le tétracycle 52.



Si on arrête la réduction après absorption d'une molécule d'hydrogène par molécule de composé, on isole surtout le composé 52'.

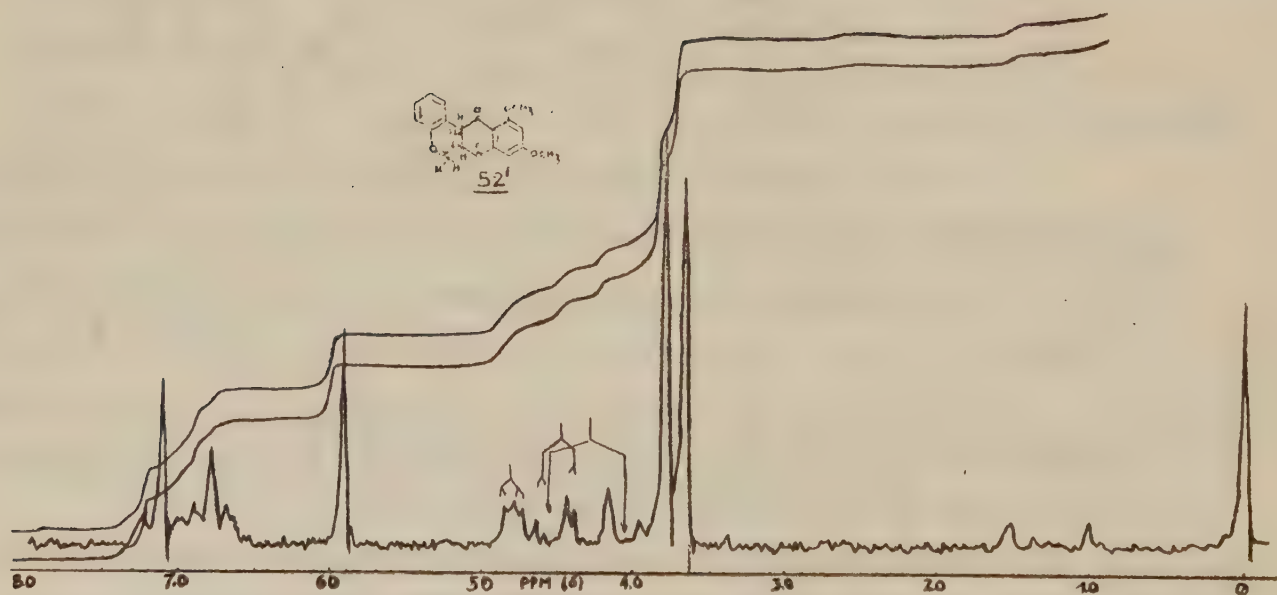
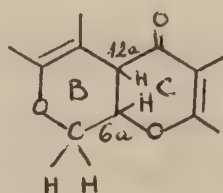
Le spectre U.V. montre un point d'inflexion à 322 nm et un maximum à 285 nm. Le spectre I.R. a une bande chromanone $\nu_{\text{C=O}}$: 1680 cm^{-1} .

Le spectre de R.M.N. est tout différent de ceux vus jusqu'à présent et est caractéristique des roténoïdes réduits. On observe :

- à 3,64 ppm un singulet de trois protons OCH_3 -9
- à 3,76 ppm un singulet de trois protons OCH_3 -11, déblindé du fait qu'il est soumis à l'action déblindante du carbonyle en 12 ; à la base de ce pic doit se trouver le proton H-12a.
- centré à 4,30 ppm un multiplet deux protons OCH_2 -6 ; les deux protons sont couplés entre eux ($J = 12 \text{ Hz}$) et l'un d'entre eux est couplé au proton H-6a ($J = 3 \text{ Hz}$).

- à 4,82 ppm un multiplet un proton H-6a, couplé à H-12a ($J = 4\text{Hz}$) et à H-6 ($J = 3\text{ Hz}$) ;
- & 5,89 ppm un singulet deux protons aromatiques H-8 et H-10 ;
- entre 6,6 et 7,30 ppm un multiplet quatre protons aromatiques.

La partie du spectre correspondant à la région des cycles B et C est similaire à celle du spectre de la roténone.



CHAPITRE V

ETUDES SPECTRALES

I.- SPECTROGRAPHIE U.V.

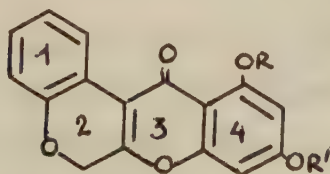
Nous avons vu, tout au long de cet exposé, le rôle décisif que jouait la spectrographie U.V. pour l'attribution des structures des composés, en particulier pour distinguer les chromones des coumarines.

Cependant, l'analyse des spectres U.V. des divers roténoïdes en notre possession ne nous permettait pas de distinguer les composés entre eux.

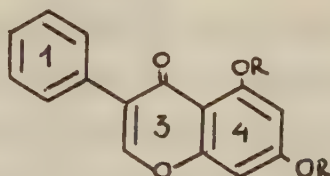
Nous inspirant de travaux de B.HARBONE (91) et de SWAIN (92), nous avons mis au point une technique, qui consiste à suivre le déplacement bathochrome du maximum correspondant à la bande chromone de nos composés en U.V., lorsque l'on ajoute à la solution du composé à étudier, soit un acide de Lewis, soit un sel de métal alcalin.

Les spectres U.V. des roténoïdes sont très voisins de ceux des isoflavones. On observe généralement :

- a) un épaulement vers 300-340 nm et non une bande intense; ceci est dû au fait que les roténoïdes ont leur système hétérocyclique chroménique (cycles 1 et 2) non conjugué au carbonyle de la pyrone (cycle 3), comme c'est le cas pour les flavones où l'on a vers 300 nm la bande primaire.

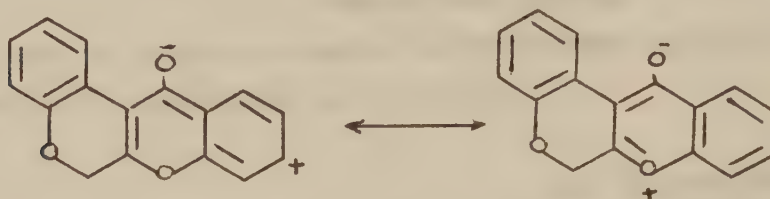


Déhydroroténoïde

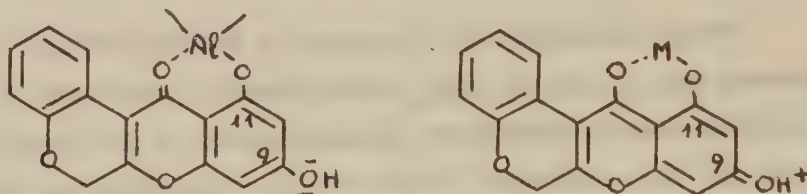


isoflavone

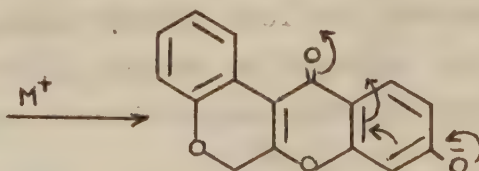
- b) une bande intense vers 260-280 nm liée au système benzoyle de la partie chromone de la molécule qui correspond à la bande secondaire des flavones, dont deux formes de participation peuvent être représentées comme suit (61b):



Par addition, à la solution alcoolique de nos composés, de faibles quantités d'acide de Lewis, en l'occurrence le chlorure d'aluminium, nous intensifions, d'une part, la conjugaison et, d'autre part, la chélation entre l'hydroxyle en 9 et le carbonyle de la chromone en 12, ce qui se traduit par un déplacement bathochrome du maximum de la bande **secondaire** signalée précédemment.



L'acétate de sodium fondu agit sélectivement au niveau de l'hydroxyle en 9 en provoquant également un déplacement bathochrome du maximum de la même bande (61a)

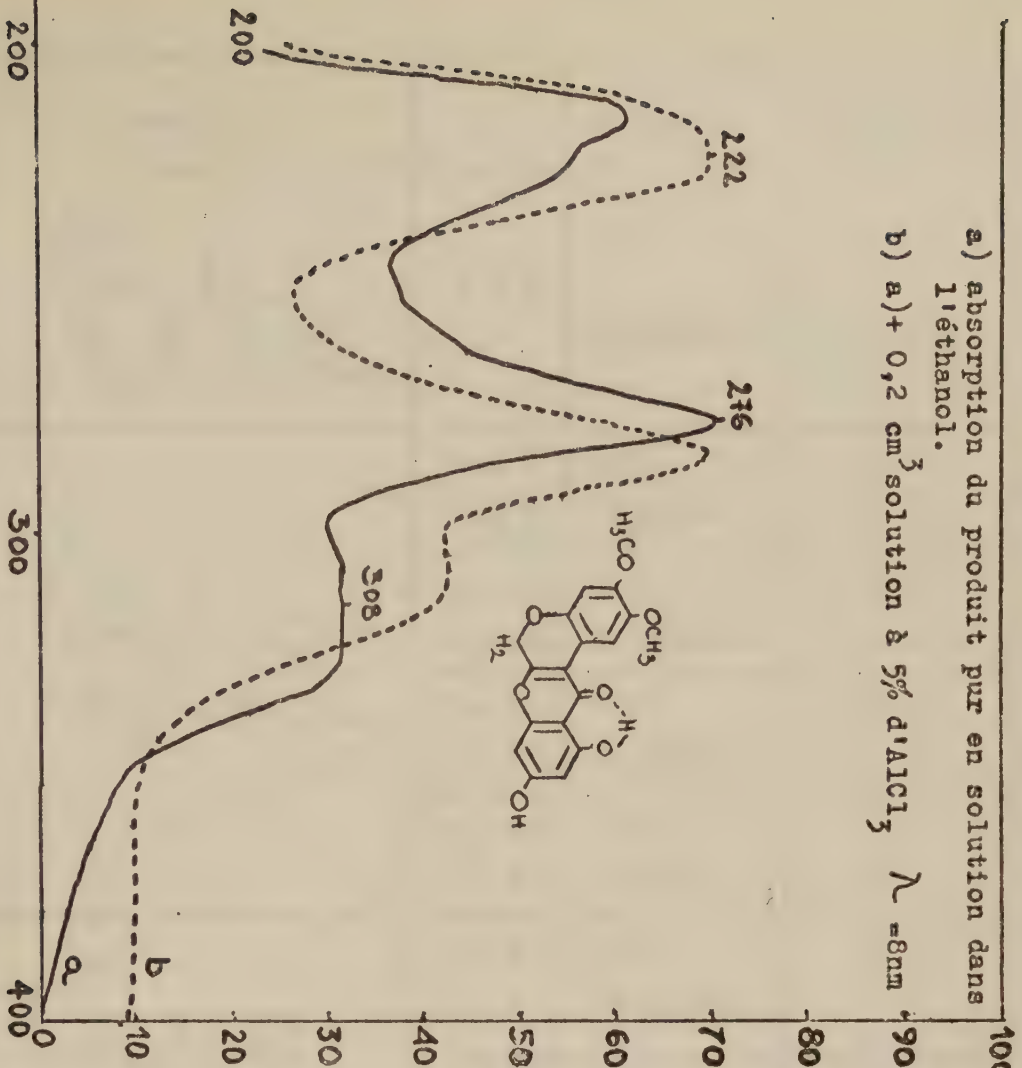
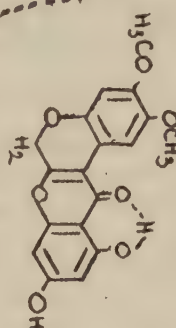


Nous avons appliqué ces procédés à divers de nos composés tout en nous assurant de la sélectivité de chacun des réactifs. Nous avons rassemblé sur le tableau ci-après les résultats intéressants confirmant les structures déjà déduites par R.M.N.

Spectres U.V. de l'apotoxicarol

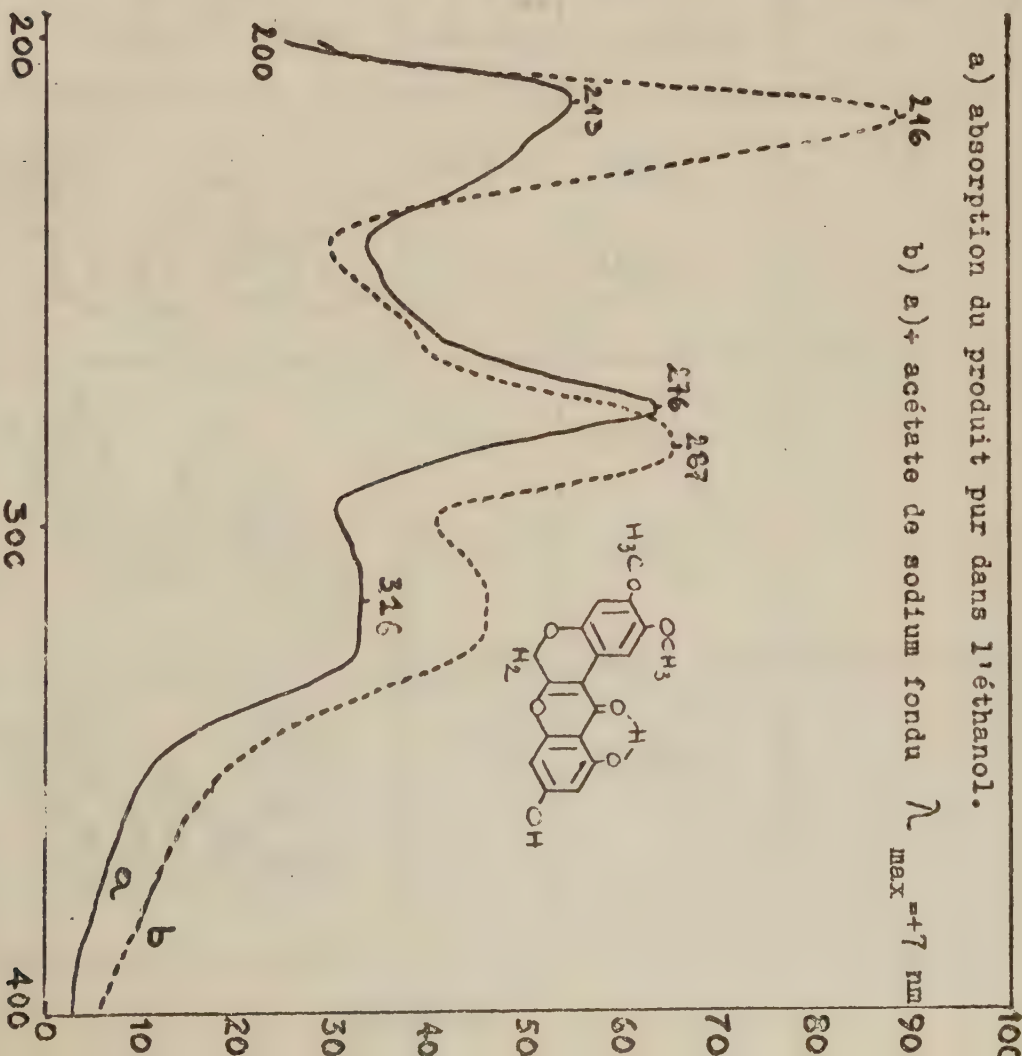
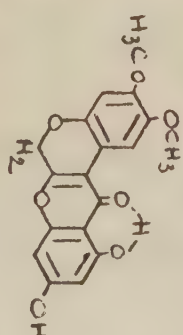
a) absorption du produit pur en solution dans l'éthanol.

b) a) + 0,2 cm³ solution à 5% d'AlCl₃ λ = 8nm



a) absorption du produit pur dans l'éthanol.

b) a) + acétate de sodium fondu $\lambda_{max} = +7$ nm



Déplacement par un acide de Lewis

Déplacement par un sel alcalin

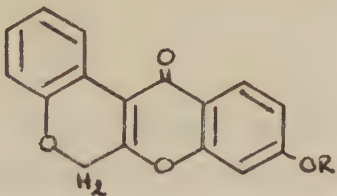
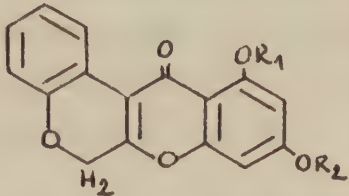
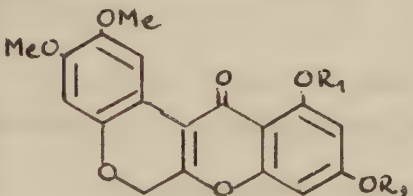
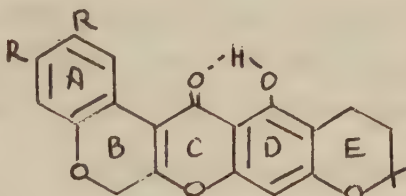
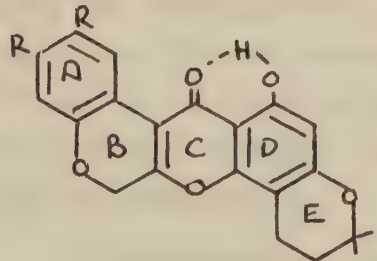
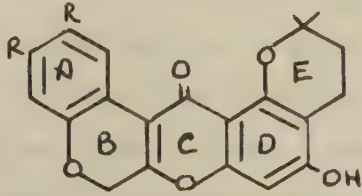
Produits	R	Réactifs	Déplacements nm
	R = H	AlCl ₃	0
		CH ₃ COONa	+ 8
	R ₁ = H R ₂ = H	AlCl ₃ CH ₃ COONa	+ 10 + 9
	R ₁ = CH ₃ R ₂ = CH ₃	AlCl ₃ CH ₃ COONa	0 0
	R ₁ = H R ₂ = CH ₃	AlCl ₃ CH ₃ COONa	+ 12 0
	R ₁ = CH ₃ R ₂ = H	AlCl ₃ CH ₃ COONa	0 +10
	R ₁ = H R ₂ = H	AlCl ₃ CH ₃ COONa	+ 7 + 8
	R ₁ = H R ₂ = CH ₃	AlCl ₃ CH ₃ COONa	+ 8 0
	R = H	AlCl ₃	0
	R = OCH ₃	AlCl ₃	0
	R = OCH ₃	AlCl ₃	+10
	R = H	AlCl ₃	+ 8
	R = H	CH ₃ COONa	0

TABLEAU VI

Nous avons donc là un moyen simple et rapide pour situer et distinguer certains substituants. Ce procédé est très employé en phytochimie.

Cependant, on voit que, dans le cas des systèmes pentacycliques, seul le roténoïde angulaire est sensible à la solution de AlCl_3 ; ce qui peut être un moyen de distinguer les deux isomères. Cette différence de sensibilité au réactif de Lewis est sans doute liée à la non-coplanéité entre les cycles C et D.

De même le composé 64a est insensible à l'action de l'acétate de sodium fondu.

II.- SPECTROGRAPHIE I.R.

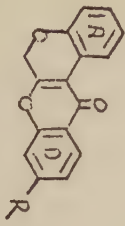
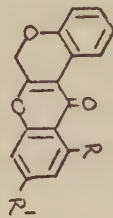
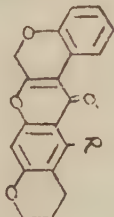
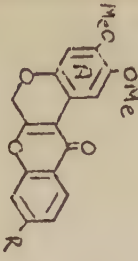
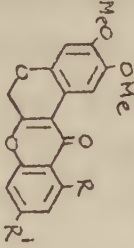
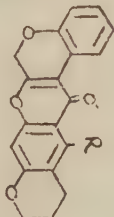
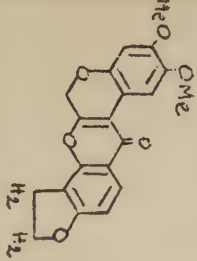
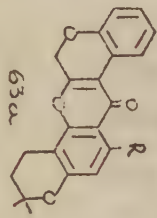
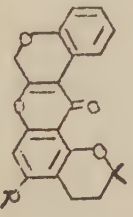
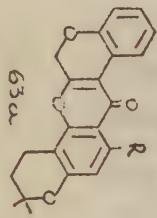
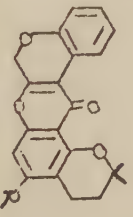
Nous avons vu dans les chapitres précédents l'importance de la spectrographie infrarouge dans nos déterminations de structures.

En comparant dans la zone des fréquences du carbonyle, les valeurs trouvées pour $\nu_{\text{C=O}}$ chromone de nos différents roténoïdes, nous observons des valeurs propres à chaque type de composés (Voir Tableau VII). Ainsi peut-on cataloguer les roténoïdes selon leurs spectres I.R. comme cela a été proposé par Henry et Molho (33) pour les flavones.

L'examen du tableau ci-joint montre surtout que la fréquence à laquelle apparaît le carbonyle chromone est directement liée à la position des substituants. Ainsi - dans la série des tétracycles, on distingue les dérivés monosubstitués des disubstitués. Pour les premiers on voit, qu'en solution la fréquence est plus élevée, car on rompt certaines liaisons hydrogène présentes à l'état cristallin du fait d'associations moléculaires.

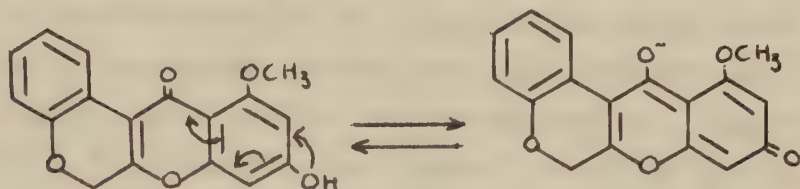
La substitution sur le noyau A apporte peu de variations.

On voit que l'introduction d'un hydroxyle en 11, qui est chélaté au carbonyle, apporte une forte augmentation de fréquences dans la série tétracyclique comme dans la série pentacyclique (+ 30 cm^{-1}) et, qu'en solution il n'y a pas d'augmentation de fréquences. Cette dernière est plus faible (-10 cm^{-1}) lorsque l'on a un hydroxyle en 9. Peut-être

Formules	R	$\nu_{C=O}$ KBr cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$ CHCl ₃ cm ⁻¹	Formules	R	$\nu_{C=O}$ KBr cm ⁻¹	$\nu_{C=O}$ CHCl ₃ cm ⁻¹	Formules	R	$\nu_{C=O}$ KBr cm ⁻¹
	H		1639 (7)		R = OH R' = OH	1650	1663		OH	1640
	OH	1625	1635		R = OCH ₃ R' = OH	1650	1650		OMe	1645
	OCH ₃	1630	1637		R = OCH ₃ R = OCH ₃	1650	1650		ONe	1640
	OCOCH ₃	1645			R = OCOCH ₃ R' = OCOCH ₃	1645			OH	1635
	OH	1620	1630		R = OH R' = OCH ₃	1655	1657		OH	1640
	OMe	1625	1635						OMe	1645
		1625			OH	1660			OH	1635
					OMe	1650			OCOCH ₃	1653

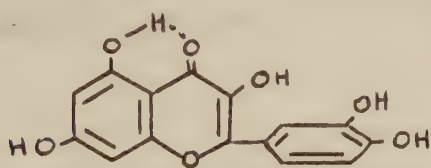
TABEAU VII

est-ce dû à la participation d'une forme résonante à l'état cristallin. Ceci expliquerait la faible fréquence observée pour 64a : 1635 cm^{-1} .

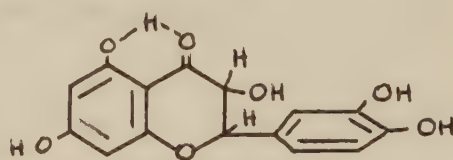


D'autre part, nous observons, pour les composés tétracycliques comme pour les dérivés pentacycliques hydroxylés en 11, une fréquence anormalement élevée pour la bande carbonyle. En effet, l'hydroxyle en 11 est chélaté au carbonyle en 12. Ce dernier devrait avoir sa fréquence plus basse que lorsque l'hydroxyle est bloqué, or, c'est le contraire, nous avons 1660 cm^{-1} pour 56 et 1650 cm^{-1} pour 52, de même 1660 cm^{-1} pour 63a et 1650 cm^{-1} pour 69. Ceci est observé à l'état solide comme en solution.

Signalons que ceci a déjà été observé par Henry et Molho (93) pour des flavones hydroxylées en 5, alors que la flavanone correspondante voit la fréquence du carbonyle diminuer.



$\nu_{\text{C=O}}$ élevé : 1665 cm^{-1}

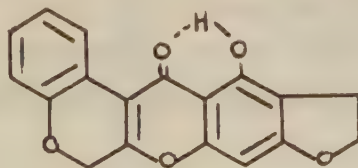


$\nu_{\text{C=O}}$ diminué : 1640 cm^{-1}

Nous l'observons pour d'autres roténoïdes (30).

dans CHCl_3

$\nu_{\text{C=O}}$: 1660 cm^{-1}



Pour le dérivé méthylé, dans

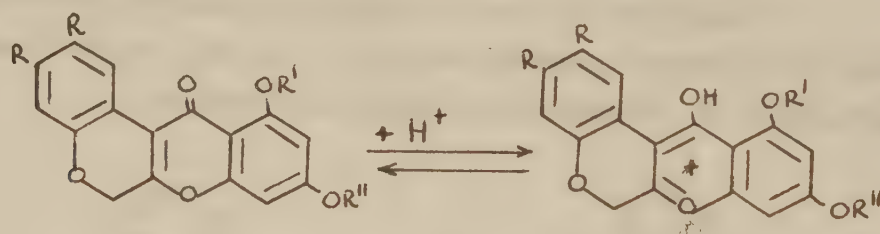
CHCl_3 $\nu_{\text{C=O}}$ 1641 cm^{-1}

La toxicarol isoflavone (94) a également une fréquence de carbonyle élevée 1655 cm^{-1} . Ce phénomène est lié à la structure chromone.

III.- ETUDE DES ROTENOÏDES PAR R.M.N. EN MILIEU ACIDE

Nous avons mis au point, en collaboration avec d'autres chercheurs du Laboratoire (69), une méthode originale et rapide d'étude des α et γ -pyrones. Le principe en est simple : les γ -pyrones sont des bases faibles qui, en présence d'acide fort, fournissent des sels de pyrylium et provoquent des modifications dans les répartitions électroniques de la molécule. En ce qui concerne les roténoïdes, nous avons montré qu'il est aisé de les distinguer des chroménocoumarines correspondantes d'une part, des isoflavones d'autre part. De plus, on peut facilement faire la distinction entre déhydroroténoïdes et roténoïdes réduits.

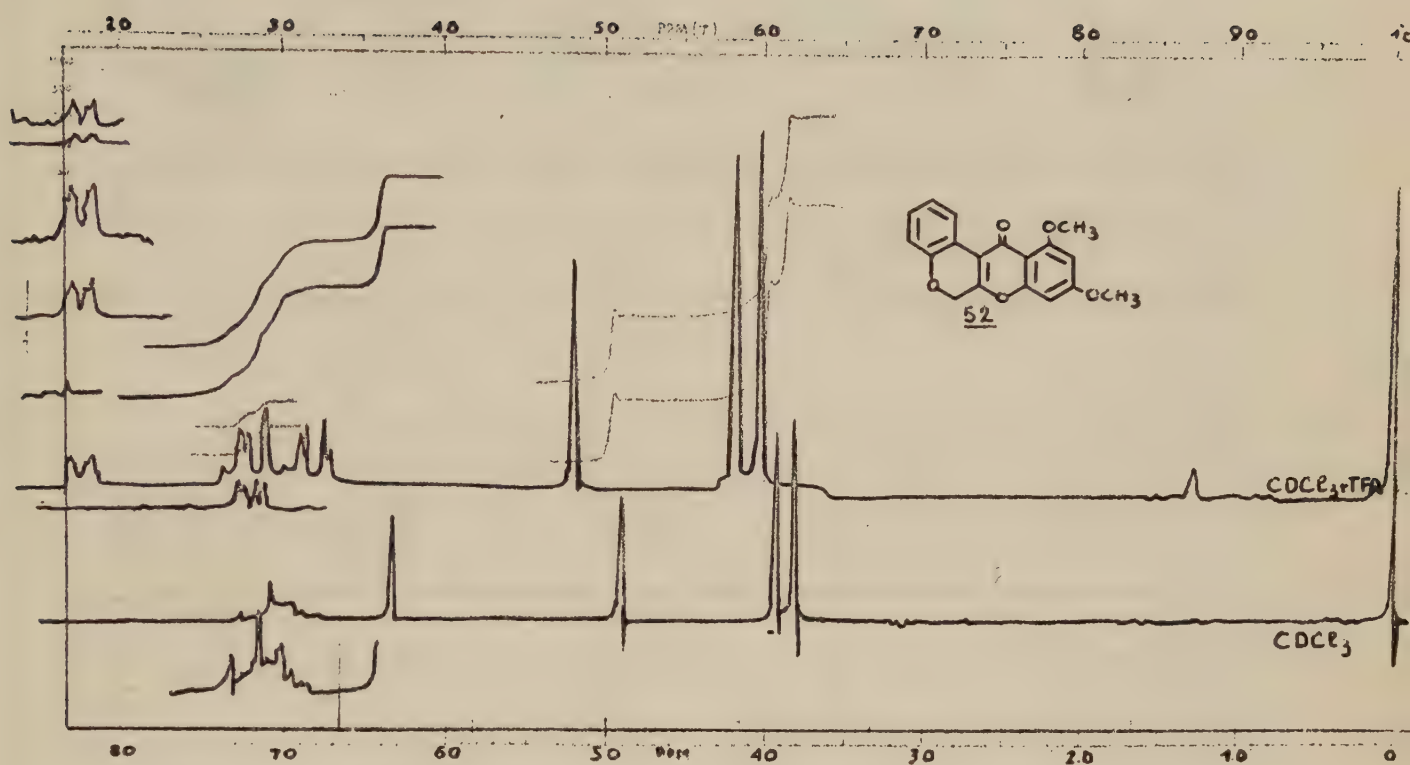
A l'image de la structure qui a été proposée pour les flavones nous avançons, pour les roténoïdes, une formule de contribution qui peut se schématiser ainsi, lorsqu'ils sont en présence de CF_3COOH .



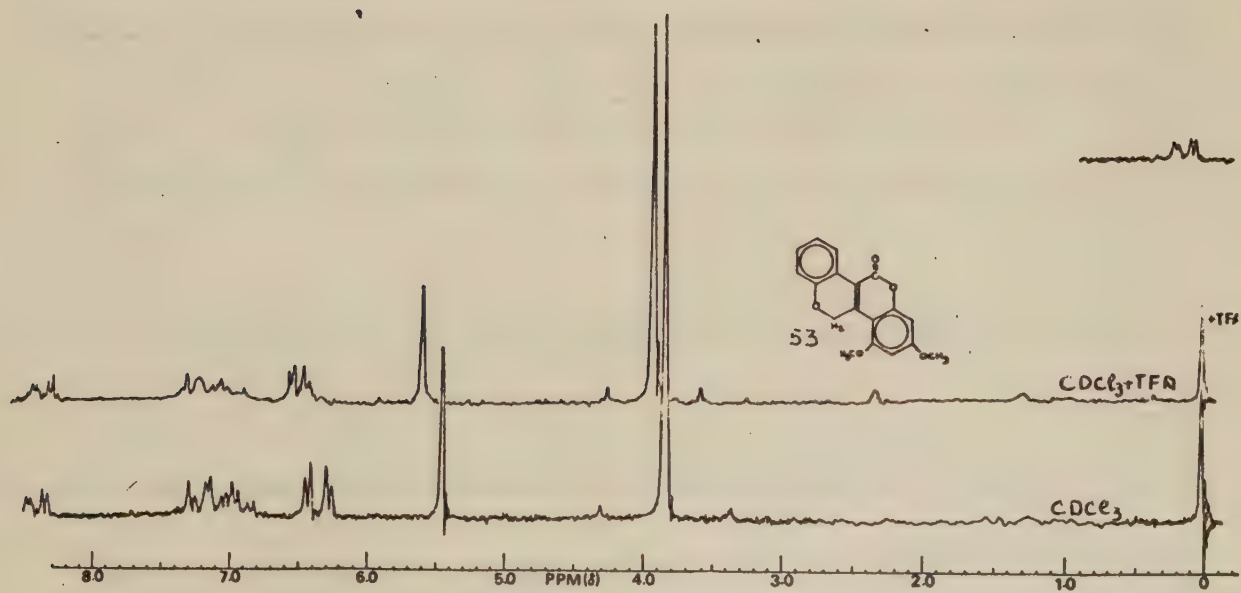
Le Tableau VIII rend bien compte des déplacements observés : le $\Delta\delta$ dépend de la place du proton par rapport à la zone chargée et varie peu pour un même type de protons dans une famille de composés. Il est généralement positif, c'est-à-dire que l'on observe un déplacement vers les champs plus faibles, sauf pour le proton 2' qui subit un déplacement négatif (en sens inverse des précédents).

La distinction entre coumarine et chromone est nette au niveau du proton en 2' et au niveau des méthoxyles, ceux de la coumarine sont très peu déplacés.

La roténone, qui n'a plus la structure d'une chromone, mais celle d'une chromanone, ne présente plus de déplacement négatif du proton en 2', ce qui permet de distinguer les déhydroroténoïdes des roténoïdes réduits.



Spectres de R.M.N.



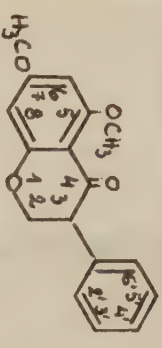
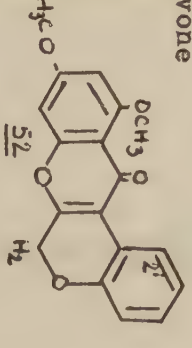
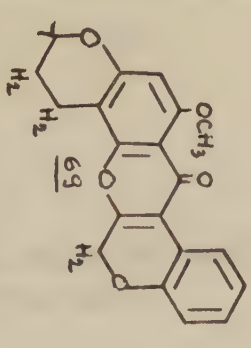
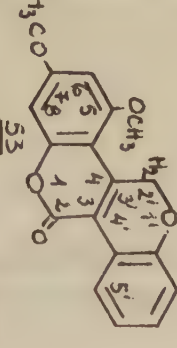
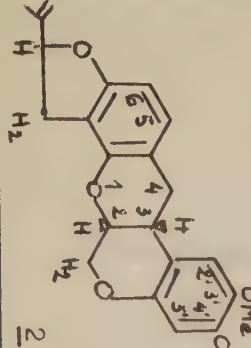
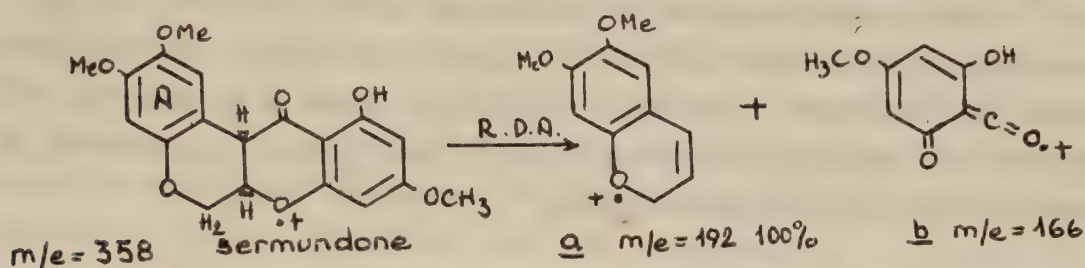
formules	2	4	5	6	7	8	2'	3'	4'	5'
 diméthoxy-5,7 isofla- vone	H 0,90		OCH ₃ 3 0,37	H 0,53	OCH ₃ 3 0,25	H 0,64				
 52	CH ₂ 0,43		OCH ₃ 3 0,41	H 0,56	OCH ₃ 3 0,29	H 0,73	H 0,57			
 69	CH ₂ 0,41		OCH ₃ 3 0,38	H 0,54		CH ₂ 0,25	H 0,64			
 53		CH ₂ 0,14	OCH ₃ 3 0,08	H 0,12 ou 0,19	OCH ₃ 3 0,08	H 0,19 ou 0,12	5' H 0,12			
 2			H 0,06	H 0,13			H 0,02	OCH ₃ 3 0,06	OCH ₃ 3 0,06	H 0,17

TABLEAU VIII ($\Delta\delta$ en ppm)

IV.- Etude comparative par spectrométrie de masse des roténoïdes et des déhydroroténoïdes.

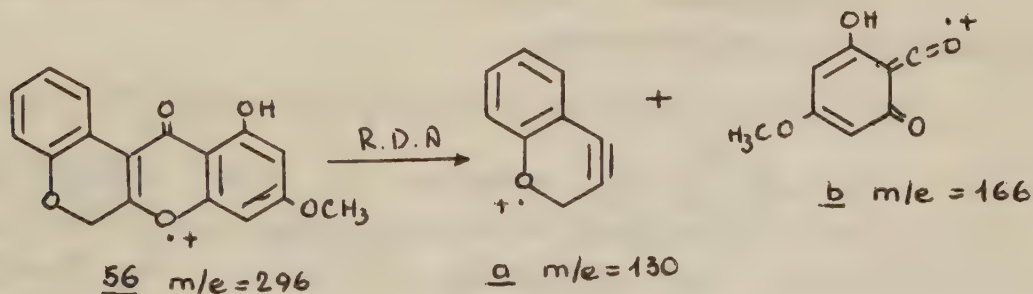
Comme on le sait, la spectrométrie de masse est l'instrument de choix des phytochimistes qui ont souvent à déterminer des structures à partir de très faibles quantités de substances naturelles. En ce qui concerne les roténoïdes, ce procédé a permis d'élucider la structure de la sermundone et de l'isocelliptone (21).

Le processus de fragmentation de tels composés est bien connu (108). Sa caractéristique majeure est d'entraîner une coupure du type "rétro Diels-Alder". Ainsi, dans le cas de la sermundone on observe :



La formation de l'ion de type **a** $\text{m/e} = 192$ qui correspond au pic de base. Tous les roténoïdes ayant sur le noyau A des méthoxy en 2 et 3 fournissent ce pic **a**. L'ion **b** est propre à chaque roténoïde. Pour la sermundone il est de $\text{m/e} = 166$.

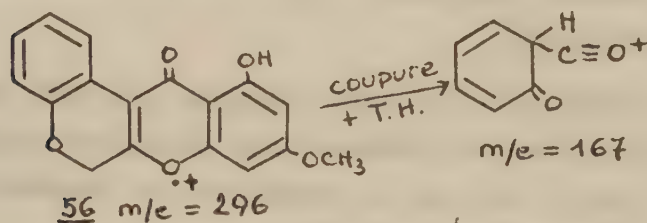
Dans le cas des déhydroroténoïdes, le "rétro Diels-Alder" se fait mal et l'on n'observe plus le pic de base pour l'équivalent de l'ion **a**, vu précédemment. Dans le cas du composé **56**, les ions **a** et **b** sont de faible intensité.



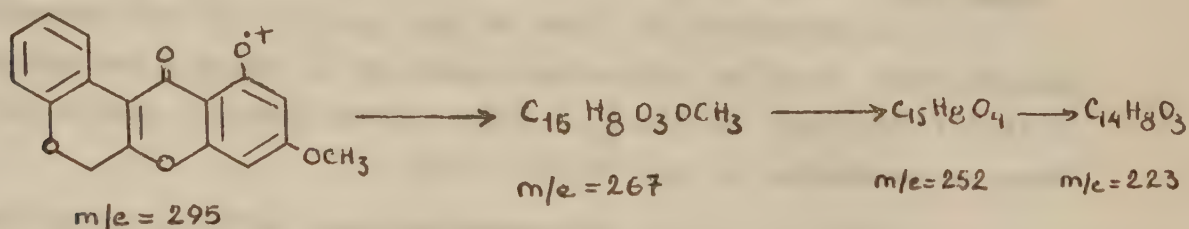
Par contre, le pic de base est ici le pic moléculaire $\text{m/e} = 296$. Les fragmentations ressemblent à celles des flavones et des isoflavones,

c'est à dire, que l'on observe comme pour les flavones, le départ d'oxyde de carbone à partir de l'ion moléculaire pour conduire au pic M -28, $m/e = 268$ et au pic $m/2e = 134$ (109).

Comme pour les isoflavones, on observe également le pic $M/2e = 148$ (109). On observe, encore, quoique avec une intensité plus faible, le pic provenant d'une rupture avec transfert d'hydrogène et qui correspond à l'ion $m/e = 167$.

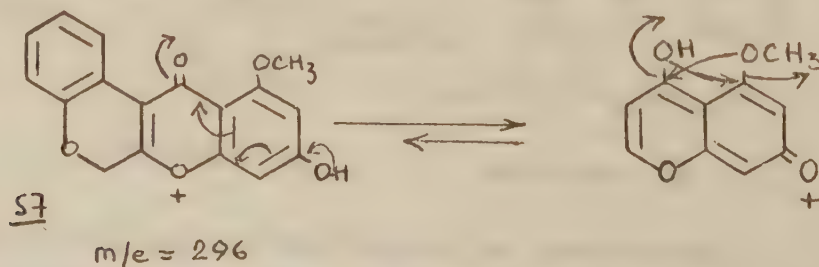


Nous avons constaté l'existence du pic M -1, $m/e = 295$. La perte d'oxyde de carbone conduit à l'ion $m/e = 267$, qui peut perdre un méthyle pour conduire au pic $m/e = 252$, qui perd de nouveau de l'oxyde de carbone et conduit à l'ion $m/e = 223$. Ceci est en accord avec la perte successive des fragments suivants:



Quant à l'isomère 57, on observe une fragmentation différente car il s'en suit le départ de 17 puis de 31 unités. OH puis OCH₃

La différence de fragmentation entre les deux isomères 56 et 57 permet de les différencier.



CHAPITRE VI

HYPOTHESE SUR LE MECANISME DE LA CONDENSATION THERMIQUE

Afin d'essayer de mieux comprendre le processus de la condensation thermique, nous avons examiné l'ensemble des acquisitions dans ce domaine et les avons rassemblées dans le Tableau IX.

D.Molho (95) a montré que l'acétylacétate d'éthyle conduit à une chromone, uniquement dans le cas d'un monophénol du type naphtol. Dès que l'on emploie un diphénol, il apparaît un mélange de chromone et de coumarine. Avec un triphénol, on n'obtient que des coumarines. Avec la carbéthoxy cyclohexanone-2, on obtient des chromones avec les diphénols et des coumarines avec les triphénols.

Avec le benzoylacétate d'éthyle, on obtient des chromones, quel que soit le phénol.

Enfin, avec la carbéthoxy-4 chromanone-3, nous n'avons pratiquement obtenu que des chromones, quel que soit le phénol.

En première conclusion, on voit que, si le phénol a un rôle important à jouer dans ces condensations, le β -cétoester intervient également.

Aperçu sur les études de mécanisme entreprises antérieurement

En 1953 MOLHO (95) envisageait, qu'en condensation thermique, l'ester β -cétonique réagissait sous sa forme cétonique et que, dans ces conditions, seul le groupement carbéthoxyle était primitivement réactif. Ceci laissait supposer la formation d'une β -dicétone comme intermédiaire.

Cette hypothèse s'est trouvée renforcée par un travail de Molho et Aknin (96) dans lequel des intermédiaires β -dicétoniques sont

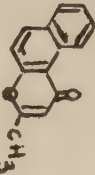
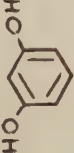
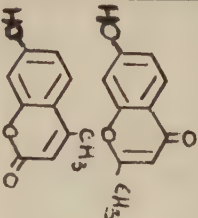
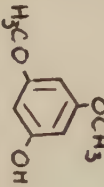
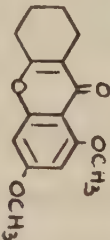
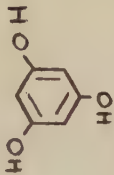
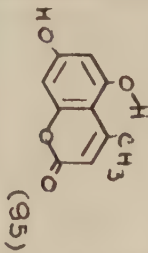
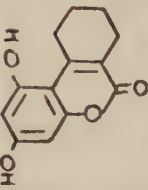
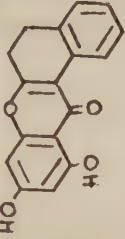
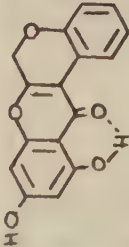
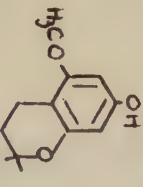
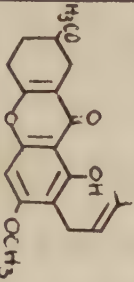
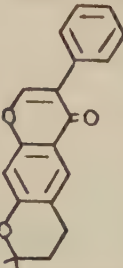
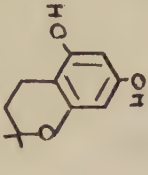
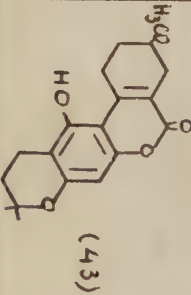
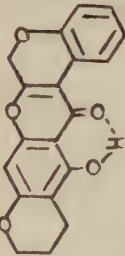
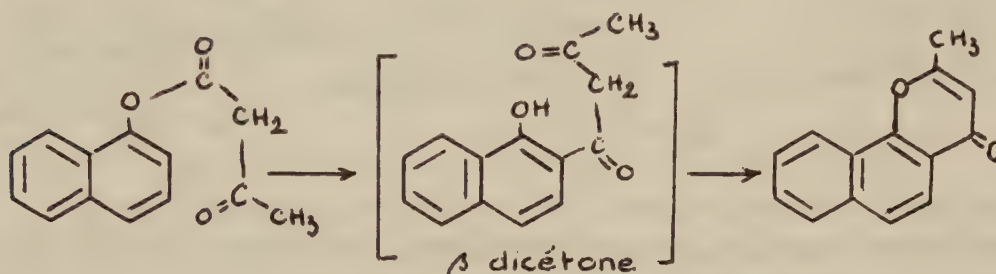
β -cétoesters	phénols	$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOEt}$				
						
						
						
						
						
						

TABLEAU IX

décrits. Le mécanisme proposé par ces auteurs inclut deux possibilités :

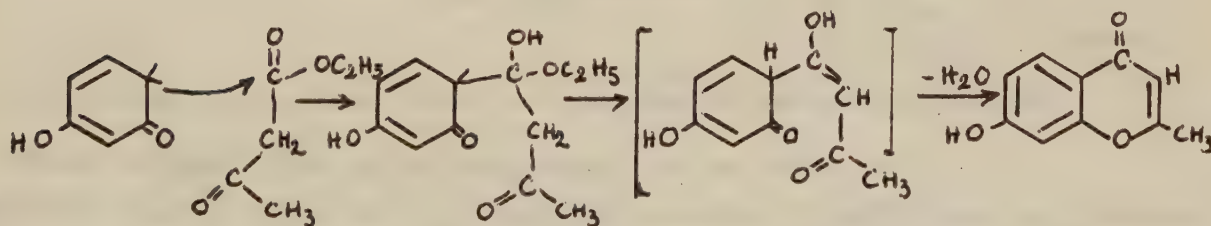
a) une ~~trans~~estérification, suivie d'une transposition de type Fries thermique, conduisant à la formation d'une β -dicétone instable et une cyclo-déshydratation menant à la chromone :



Cependant, la transestérification n'est pas obligatoire (97),

b) on peut supposer également une acylation directe.

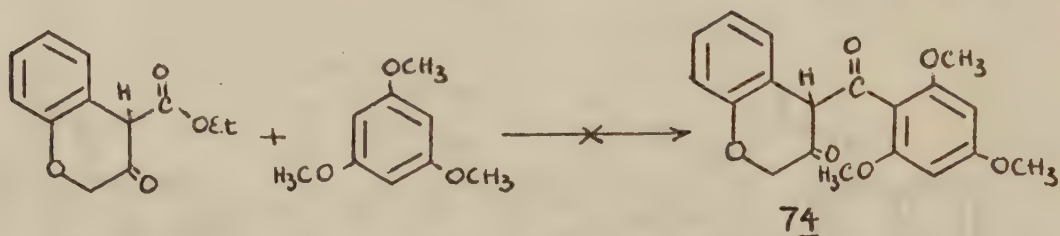
Le mécanisme suit alors le cours d'une condensation de Claisen thermique entre un groupement ester activé et un polyphénol réagissant sous forme cétonique.



On ne peut exclure la formation d'un cétène dans le premier stade, comme l'a montré Ziegler pour les malonates (98) et Strzelecka (99) pour les β -cétoesters.

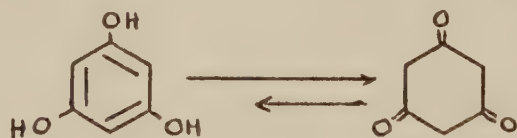
Etude sur la cétonisation des phénols.

La condensation entreprise entre la carbéthoxy-4 chromanone-3 avec l'éther triméthylque du phloroglucinol dans le but d'obtenir l'intermédiaire dicétonique 74 n'a donné aucun résultat.



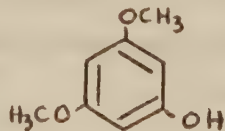
En plus au cours de nos condensations thermiques, n'ayant jamais pu isoler de transester, on peut supposer que dans ces cas le polyphénol ne réagit que sous forme cétonique et qu'il y a acylation directe.

Pour les polyphénols, tels que le phloroglucinol, qui donnent les meilleurs résultats en condensation thermique, l'énergie de formation de la structure tricétonique l'emporte sur l'énergie de résonance aromatique (100)



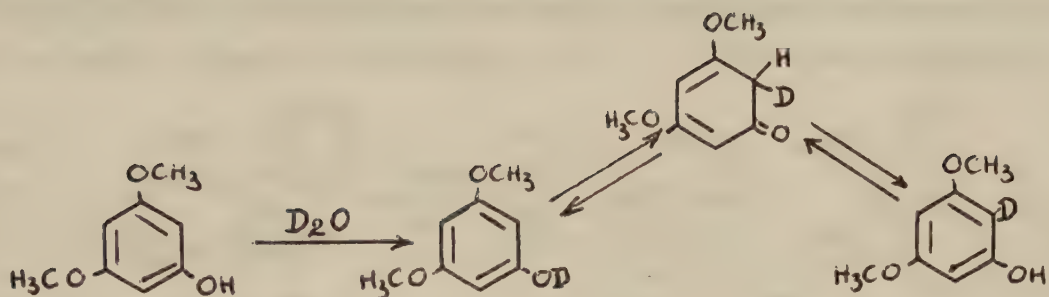
Les dérivés caractéristiques des deux formes sont connus (101).

On sait que le phénol ordinaire, qui n'existe pratiquement pas sous forme cétonique, ne réagit pas en condensation thermique. Le problème se posait de savoir si les monophénols alcoylés (tels l'éther diméthylque du phloroglucinol), qui, eux, réagissent, peuvent prendre la forme cétonique.



Nous avons montré, par examen de R.M.N., que si l'hydroxyle phénolique était deutérié par de l'eau lourde, après un certain temps le deutérium se trouve fixé sur le noyau.

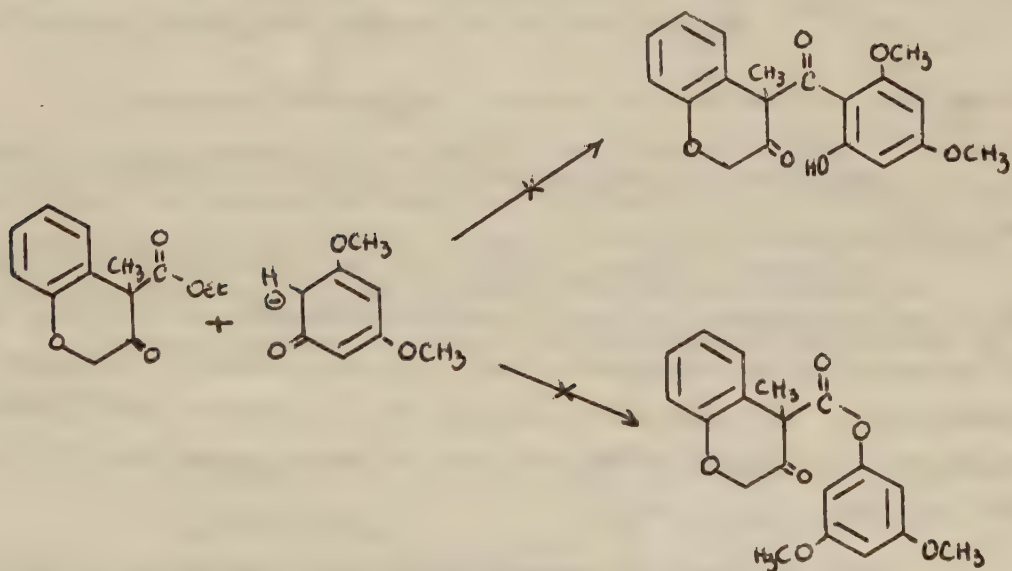
Ce résultat expérimental implique le passage par une forme cétonique intermédiaire.



Ce qui renforce l'hypothèse du passage par une forme cétonique pour les phénols réagissant en condensation thermique.

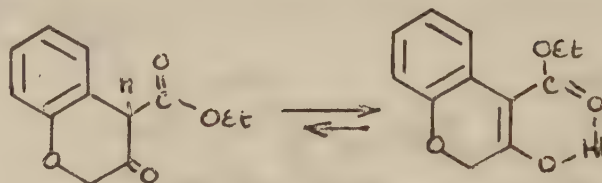
Cétonisation des β -cétoesters

Nous avons porté une attention particulière aux β -cétoesters. Nous avons tenté d'isoler les formes intermédiaires de la réaction en faisant l'essai suivant, qui fut négatif :



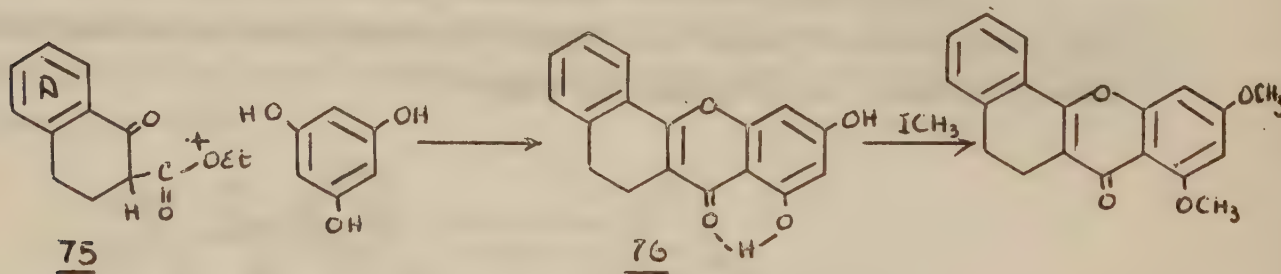
Nous pouvons en conclure que le β -cétoester bloqué ainsi ne réagit pas, en d'autres termes, le β -cétoester ne doit pas être disubstitué en α du carbonyle, même dans la première phase de la réaction.

Les β -cétoesters sont, dans les conditions normales, sous deux formes en équilibre; le pourcentage de chaque forme varie selon le composé considéré.



On savait que le benzoyl- acétate d'éthyle existe surtout sous forme cétonique (102) et que c'était pour cette raison que l'on obtenait des chromones.

Cependant, la carbéthoxy-3 tétralone-4 75, β -cétoester voisin, nous a fourni aussi exclusivement des chromones 76 par condensation thermique.

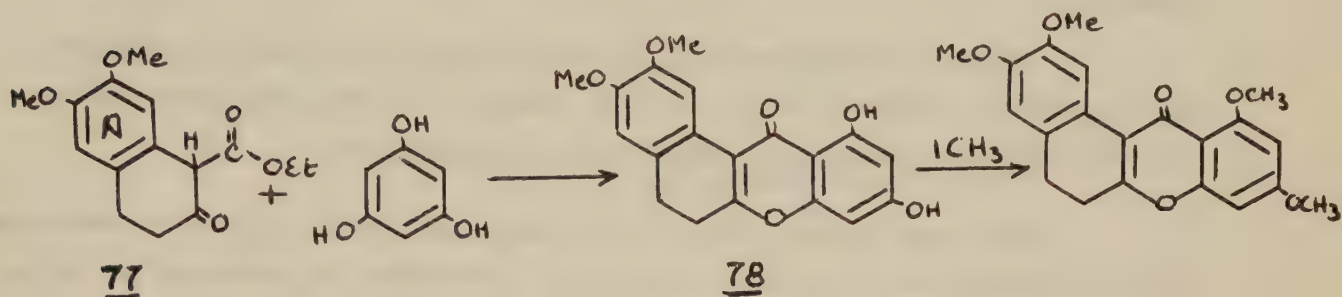


Pourtant, ce β -cétoester est énolesé à environ 63 % à l'état pur à 40°.

On pouvait penser, alors, que la formation de chromone était due à la conjugaison du noyau aromatique(A) avec la fonction cétonique. Or la carbéthoxy-4 chromanone-3 n'a pas son carbonyle conjugué au noyau aromatique est énolesée à 66 % à 40° et fournit exclusivement des chromones. Il devenait évident que le noyau aromatique (A) jouait un rôle capital.

Afin de nous en assurer, nous avons condensé la carbéthoxy-4 tétralone-3 77 (qui diffère de la carbéthoxy-2 cyclohexanone) uniquement par son noyau A) avec le phloroglucinol. Le composé était encore une chromone 78 alors que la carbéthoxy-2 cyclohexanone avait fourni une coumarine.

Ceci montre bien le rôle joué par le cycle aromatique (A).
Ce même cycle en β du carbonyle cétonique favorise l'énolisation (48)
par un effet donneur d'électrons (102).

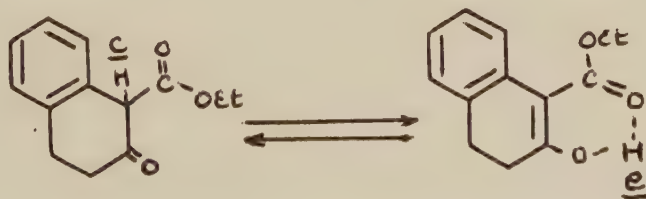


Il fallait donc trouver une propriété commune à ces β -céto-esters, capable d'expliquer l'ensemble de ces phénomènes.

Il nous est apparu qu'il était primordial de connaître sous quelle forme se présentaient les β -cétoesters à la température de condensation. Pour cela, nous avons, grâce à l'emploi de la sonde chauffante de R.M.N., étudié l'évolution de la céto-énolisation des β -cétoesters purs en fonction de la température.

L'expérience consiste à suivre les variations des valeurs d'intégration correspondant à un proton de l'une des formes soumises à l'évolution de la cétoénolisation, par rapport à un proton d'hydrogène insensible au phénomène. Par exemple, on suit l'évolution de l'atome d'hydrogène de l'énol e par rapport à un proton aromatique.

On peut également suivre la variation d'importance du proton tertiaire c.



En réunissant les points correspondant au pourcentage de la cétonisation en fonction de la température dans l'intervalle 40-200° on obtient des courbes significatives. Elles nous ont montré pour

les β -cétoesters suivants : carbéthoxy cyclohexanone-2, carbéthoxy-3 tétralone-4 et benzoylacétate d'éthyle, une nette tendance à la cétonisation.

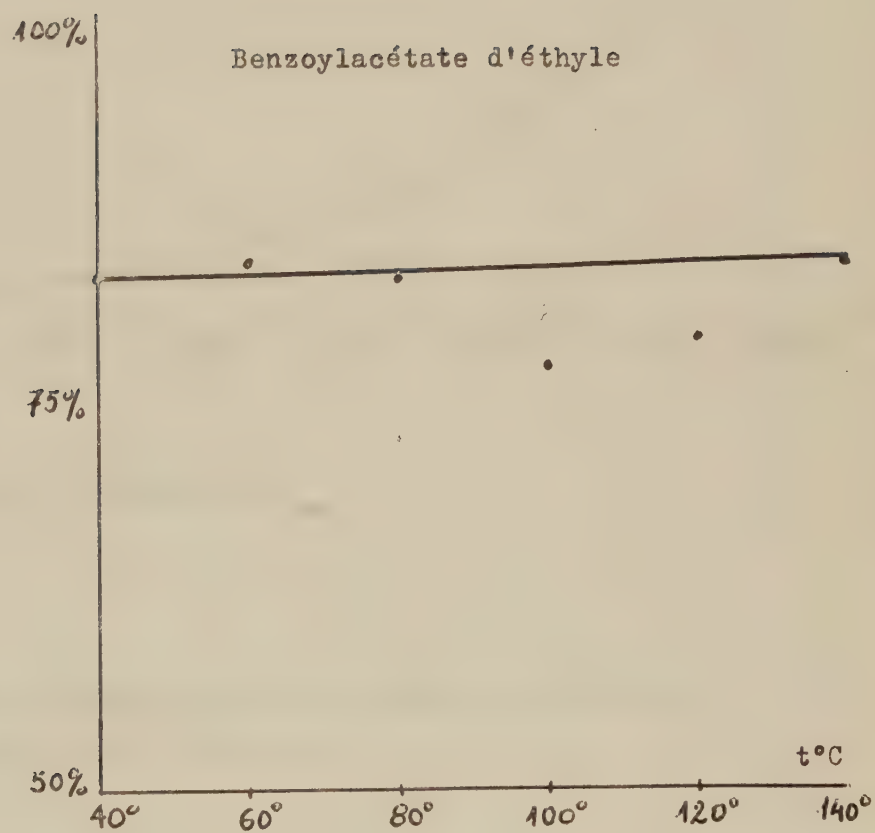
Cette constatation est en accord avec les résultats obtenus par Burdett et Rogers (103), qui ont observé le même phénomène entre -33° et $+80^{\circ}$ sur certains β -cétoesters aliphatiques.

Dans une nouvelle série d'études, nous avons étudié l'évolution de la cétonisation des β -cétoesters par chauffage en présence de polyphénols.

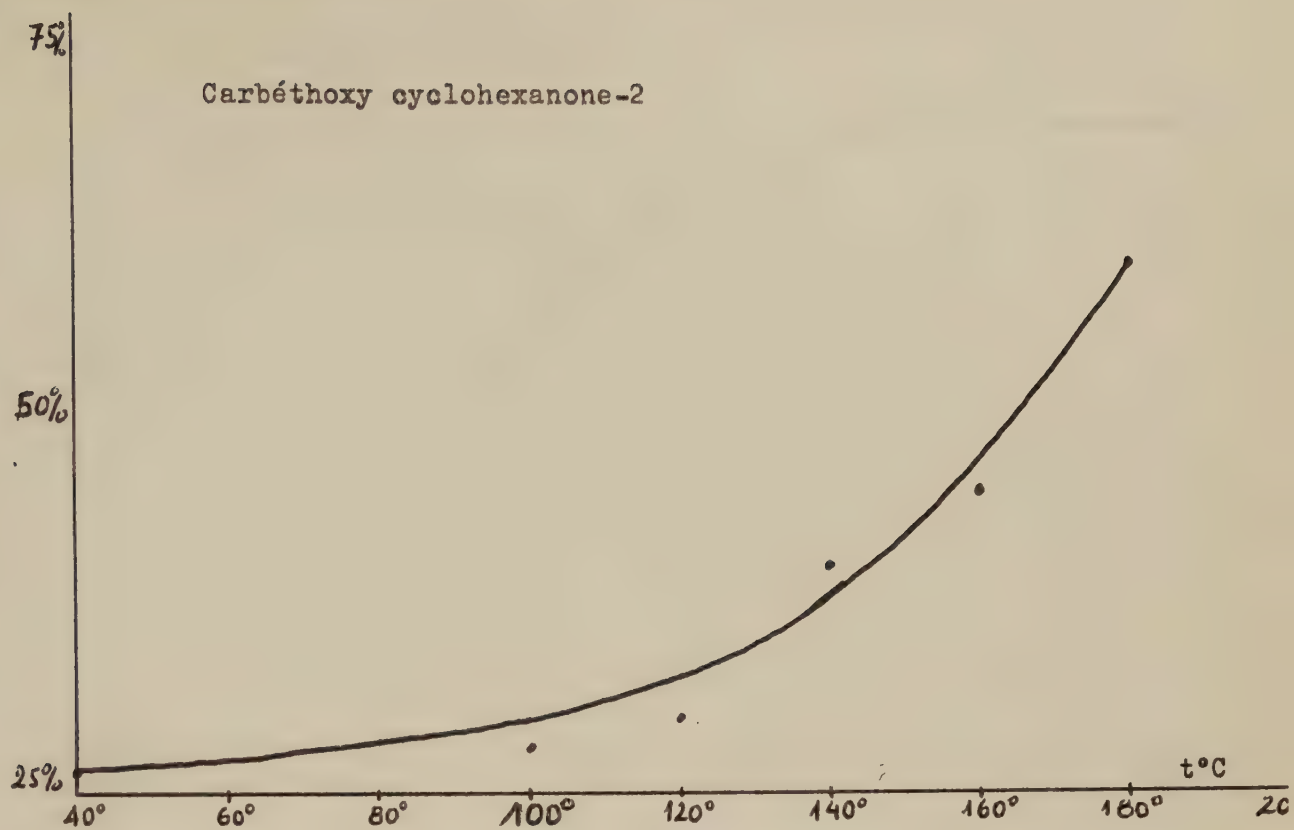
Il ressort des premiers résultats obtenus :

- dans le cas du système carbéthoxy cyclohexanone-2 — résorcinol, en quantités équimoléculaires, un accroissement d'emblée de la cétonisation du β -cétoester qui, à 100° , passe de 25 % à 70 % ,
- la carbéthoxy-3 tétralone-4 avec le phloroglucinol montre, entre 150° et 200° , un palier qui se situe à 80 % de forme cétonique. A 200° on voit apparaître peu à peu la formation de la chromone sans que l'on puisse déceler la présence d'un composé intermédiaire.

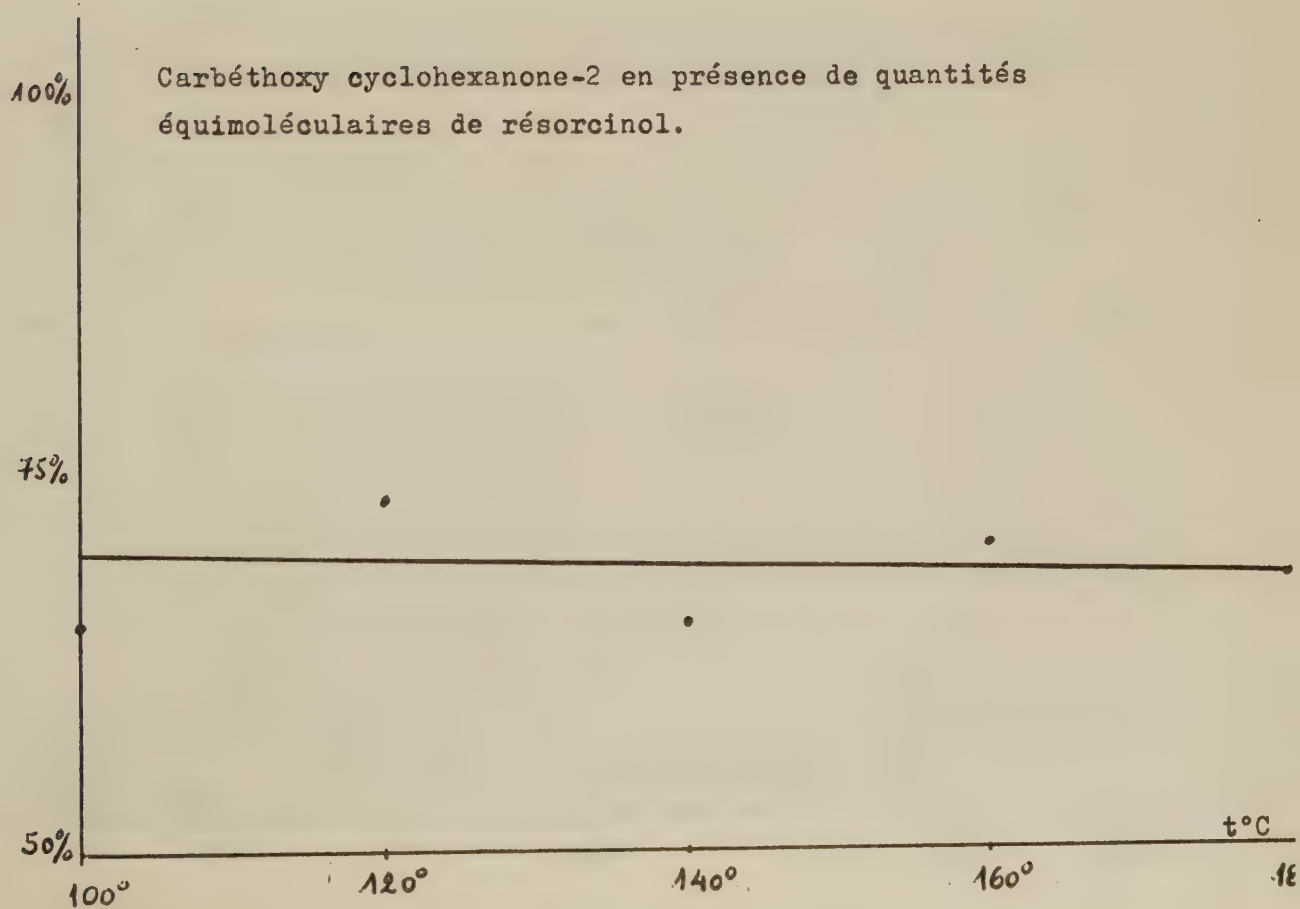
En conclusion, nos expériences sont en accord avec l'hypothèse de la cétonisation préalable des β -cétoesters, cette dernière étant elle-même soumise à la nature des polyphénols, qui réagissent préférentiellement sous forme cétonique en condensation thermique.



Courbe de cétonisation



Courbes de cétonisation



75%

Carbéthoxy-3 tétralone-4

50%

25%

40°

60°

80°

100°

120°

140°

160°

180°

t°C

Courbes de cétonisation

400%

Carbéthoxy-3 tétralone-4 en présence de quantités équimoléculaires de phloroglucinol.

75%

50%

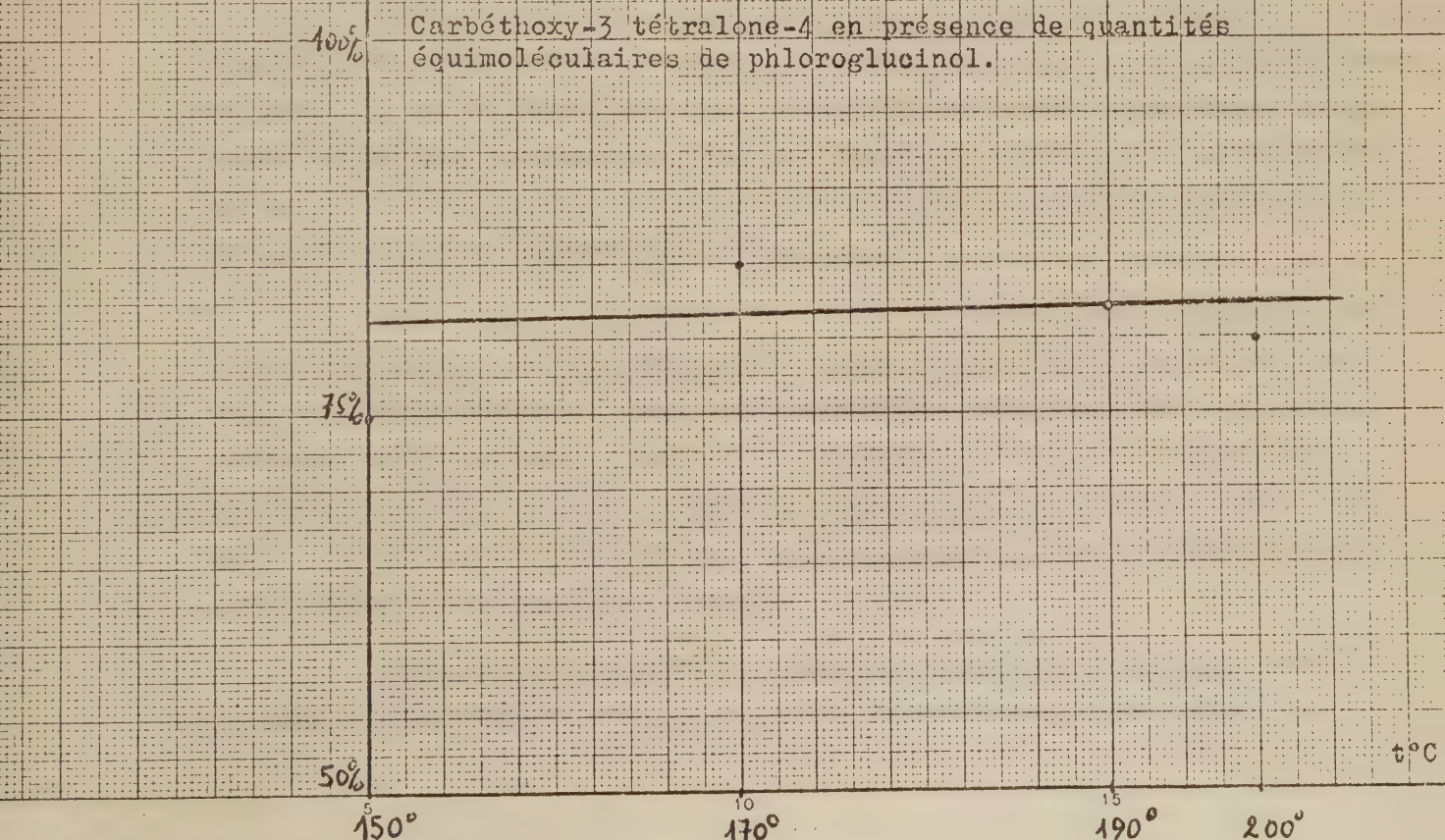
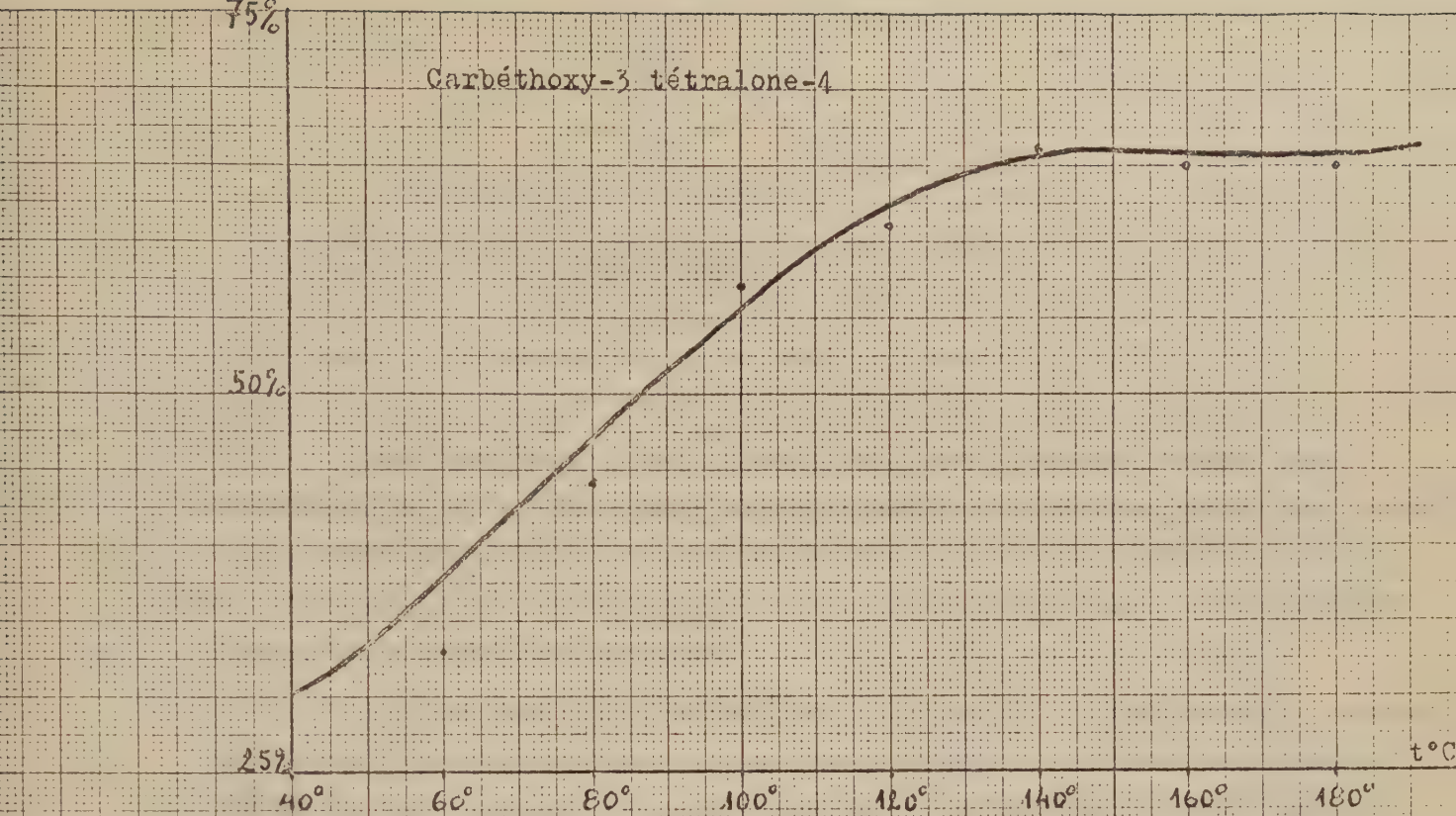
150°

170°

190°

200°

t°C



CONCLUSION

Dans ce travail est exposée une nouvelle voie d'accès aux roténoïdes naturels. En effet, par condensation thermique entre des carbéthoxy-4 chromanones-3 et divers polyphénols on obtient toute une série de chroméno-(3'-4') chromones-(2-3) ou déhydroroténoïdes, intermédiaires directs des roténoïdes cherchés.

La synthèse de tels composés a nécessité la préparation, souvent laborieuse, des β -cétoesters. Nous nous sommes tout d'abord consacré à l'étude de ces composés et en particulier à la tautomérie céto-énolique.

Ensuite, nous avons synthétisé divers modèles qui ont permis de tester la sélectivité de la réaction et avons effectué une mise au point de méthodes physiques efficaces, destinées à la détermination des structures obtenues, après que furent apportées les preuves chimiques, d'une part, par des dégradations et d'autre part, par des synthèses univoques.

Nous avons montré que notre méthode permettait d'accéder à divers déhydroroténoïdes tétracycliques, qui après réduction de la double liaison chromone en 6a-12a conduisent aux roténoïdes naturels. Nous avons ainsi obtenu la déhydromundusérone, le déhydro-apotoxicarol (produit de dégradation de l' α -toxicarol) et la déhydrosermundone, ces deux derniers étant inaccessibles par les méthodes classiques.

Puis nous avons abordé la synthèse de déhydroroténoïdes pentacycliques, classe de substances ayant des représentants naturels. Partant du dihydrokaranjol, nous avons obtenu la déhydrodihydro-elliptone, substance déjà préparée à partir du produit naturel, l'elliptone. Le diméthyl-2,2 dihydroxy-5,7 chromanne nous a conduit successivement aux trois déhydrodihydro-toxicarols, dont le composé α est le dérivé dihydro-géné du déhydro α -toxicarol naturel.

Enfin, notre méthode a permis la synthèse directe, en partant du tubanol optiquement actif, de la déhydroroténone, identique à la

substance naturelle, et ayant conservé son pouvoir rotatoire, avantage que n'ont pas les méthodes acido-catalysées.

Nous avons consacré un chapitre spécial à l'adaptation des méthodes physiques dans les déterminations de nos structures. Il y est fait une place toute particulière à la spectrographie de R.M.N. ce qui nous a permis de mettre en évidence deux sites aromatiques fortement déblindés du fait de l'interférence du cône du carbonyle.

Enfin, l'étude de l'évolution de la céto-énolisation des β -cétoesters soumis au chauffage a permis d'émettre quelques hypothèses sur certains points du mécanisme de nos condensations thermiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Les points de fusion, non corrigés, sont déterminés au microscope à platine chauffante Kofler.

Les spectres infrarouges ont été effectués au spectrographe Perkin-Elmer 337 E sur pastilles de KBr.

Les spectres ultraviolets ont été enregistrés sur un spectrophotomètre BECKMAN D.B., les produits étant en solution dans l'éthanol.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été effectués sur un appareil Varian A 60 (T M S référence interne), le solvant étant le deutériochloroforme sauf mention spéciale.

Les pouvoirs rotatoires sont pris sur un polarimètre Perkin Elmer 141

Les microanalyses sont dues au Service de Microanalyse du Laboratoire de Chimie organique de la Faculté des Sciences de Paris (Service de Monsieur DORME).

METHODE GENERALE DE "CONDENSATION THERMIQUE"

Appareillage : Petit appareil Quickfit à distiller, muni ou non de son agitateur pneumatique, avec arrivée d'azote.

Technique : Nous opérons nos condensations sous un fin barbotage d'azote, en employant des quantités équimoléculaires de β -céto-ester et de phénol anhydres et en éliminant au fur et à mesure de leur formation l'eau et l'alcool par l'emploi du vide.

L'expérience a montré que l'on avait avantage à opérer à la température la plus basse possible, dans notre cas entre

160 et 200°C avec un chauffage de 3 à 5 heures. Le β -cétoester se décarbéthoxyle partiellement au cours de la réaction, aussi l'introduit-on peu à peu dans le ballon pour éviter cette réaction parasite.

L'opération est terminée quand il ne se dégage plus de produits volatils.

Après refroidissement, le mélange est repris par de l'éther anhydre et refroidi dans un bain glacé. Le produit de condensation insoluble précipite. On essore et lave à l'éther refroidi. On purifie par ébullition de la solution alcoolique en présence de charbon actif et filtration.

CHAPITRE I

Matières premières

β -cétoesters

Synthèse de la carbéthoxy-4 chromanone-3 24

(Voir schéma général p.14 et 20)

Ortho-carbéthoxy-méthoxy-benzaldéhyde $C_{11}H_{12}O_4$

(Technique de Robertson (6)).

Dans un réacteur de 5 l muni d'un réfrigérant monté à reflux et d'une ampoule à brome et sous agitation intense, on chauffe à reflux la solution de 183 g d'aldéhyde salicylique dans 3 l d'acétone anhydre, en présence de 300 g de carbonate de potassium sec en suspension. On verse par l'ampoule à brome 250 g de bromoacétate d'éthyle peu à peu. On observe l'apparition d'une coloration jaune intense lors de la formation du bromure de potassium. La réaction dure 10 h. La fin de celle-ci est observée lorsqu'un échantillon prélevé ne se colore plus par addition de quelques gouttes d'une solution alcoolique de $FeCl_3$. On essore le carbonate que l'on rince avec de l'acétone sec. On évapore l'acétone et obtient 430 g d'un solide peu coloré, rendement brut 70 %, que l'on recristallise dans le méthanol. F : 43-45° (en accord avec Vul'fson (45)).

Ortho-carbéthoxy-méthoxy-mandélonitrile $C_{12}H_{13}O_4N$ 25

(Technique expérimentale de Vul'fson (45)).

F : 74-76° ; Rendement supérieur à 95 % .

I.R. : ν_{OH} 3450 cm^{-1} ; ν_{CN} faible 2080 cm^{-1} ;
 $\nu_{C=O}$ ester 1730 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ arom. 1585 cm^{-1} .

Ortho-carbéthoxy-méthoxy-mandélate d'éthyle

$C_{14}H_{18}O_6$

26

13 g du nitrile 25 sont dissous dans 50 cm³ d'éthanol, puis on ajoute 2 cm³ d'eau. La solution est refroidie à -10° par immersion du ballon dans un bain de glace et sel. On sature la solution alcoolique par de l'acide chlorhydrique gazeux. Il se forme un précipité de chlorure d'ammonium. La saturation demande environ 1 h. On laisse le ballon dans le bain de glace pendant 4 h, puis on chauffe la solution au bain-marie pendant 2 h.

Le chlorure d'ammonium est essoré, on évapore l'alcool. On reprend le résidu par de l'éther, on essore le précipité qui est lavé à l'éther, séché ; on récupère 95 % du rendement théorique en sel d'ammonium.

La solution étherée est lavée trois fois par une solution à 10 % de bicarbonate de sodium, deux fois à l'eau et séchée sur sulfate de sodium sec. Le solvant est évaporé, le liquide résiduel, coloré en jaune ambré, est distillé sous vide.

$Eb_{2mm} : 25^{\circ}5$; $N_D^{22} : 1,5095$.

Analyse $C_{14}H_{18}O_6$: Calc. % : C 59,56 H 6,43
Tr. : 59,37 6,46

I.R. : $\nu_{OH} 3400\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O}$ esters 1755 et 1725 cm^{-1} ;
 $\nu_{C=C}$ arom. 1600 et 1590 cm^{-1} .

Acétate d'ortho-carbéthoxy-méthoxy-mandélate d'éthyle

$C_{16}H_{20}O_7$

26 acétylé .

2,5 g du composé 26 sont dissous dans 5 cm³ d'anhydride acétique additionné de 2 cm³ de pyridine sèche. On laisse 2 jours à la température ordinaire. On jette le tout sur de la glace, après 4 h le précipité est essoré, lavé à l'eau, le produit jaune est séché.

F : 55°

I.R. : $\nu_{C=O}$ ester 1750 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ arom. 1600 cm^{-1}

Chlorure d'ortho-carbéthoxy-méthoxy-mandélate d'éthyle $C_{14}H_{17}O_5Cl$ 27

Dans un réacteur de 100 cm³ surmonté d'une ampoule à brome, on amène à 10° par un bain de glace sous agitation la solution de 22,5 g du composé 26 dans 8 g de pyridine sèche, on verse à la vitesse d'une goutte par 3 ou 4 sec, afin d'éviter tout échauffement excessif, 12 g de chlorure de thionyle fraîchement distillé. On stabilise la température intérieure aux environs de 20°. En fin d'addition, on ajoute de l'eau et on extrait au chloroforme. On lave à l'eau jusqu'à neutralité et sèche sur sulfate de sodium sec. On évapore le solvant et distille sous vide.

$Eb_{0,15} : 135^{\circ}-137^{\circ}$ $N_D^{21} : 1,5105$

Analyse	$C_{14}H_{17}O_5Cl$	: Calc. %	: C	55,90	H	5,70	Cl	11,78
		Tr.	:	56,06		5,79		11,76

I.R. : $\bigvee_{C=O}$ ester 1740 cm⁻¹ ; $\bigvee_{C=C}$ arom. 1585 cm⁻¹.

Ortho-carbéthoxy-méthoxy-phénylacétate d'éthyle $C_{14}H_{18}O_5$ 28

Hydrogénolyse

20 g du produit 27 sont dissous dans 70 cm³ d'éthanol, on y ajoute 10 cm³ d'ammoniaque et 2 g de palladium sur charbon à 10 %. L'ensemble est soumis à l'hydrogénation. Lorsque la quantité théorique est absorbée, on filtre le catalyseur et évapore l'alcool après neutralisation de l'ammoniaque. Le résidu est dissous dans de l'éther et lavé à l'eau jusqu'à neutralité, puis séché sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé et la masse est purifiée par passage de la solution alcoolique sur charbon norit. On évapore l'alcool et recristallise dans la ligroïne (ébullition 100-110°). On obtient des aiguilles blanches. F : 44-45°, en accord avec Vul'fson (45).

Carbéthoxy-4 chromanone-3 $C_{12}H_{12}O_4$ 24

Cyclisation de Dieckmann

Dans un réacteur de 100 cm³ bien sec, refroidi par un bain de

glace, on dissout 9,5 g du diester 28 dans 36 cm³ de HMPT anhydre, sous atmosphère d'azote, le tout à 8-10°. Par une ampoule à brome et sous agitation, on introduit peu à peu une solution faite de 1,8 g d'hydrure de sodium préalablement lavé au benzène anhydre et dissous dans 20 cm³ de HMPT anhydre. On observe un dégagement assez abondant d'hydrogène, durée de la réaction: environ 1 h. On chauffe au bain d'huile à 55° durant 1 h 1/2, on obtient une solution rougeâtre. On introduit le tout dans une ampoule à décanter, on dilue avec 100 cm³ d'eau et extrait à l'éther après s'être mis à pH acide par HCl N car le β-cétoester est soluble dans la soude par sa forme énolique.

On lave à l'eau saturée de NaCl et sèche sur sulfate de sodium, on évapore et obtient, avec un rendement de 90 % environ, le β-cétoester 24 brut que l'on distille. Eb_{0,8} : 110°, en accord avec Vul'fson (45).

I.R. : $\nu_{C=O}$ ester 1710 cm⁻¹ faible ; $\nu_{C=C}$ émol 1640 cm⁻¹ intense ;
 $\nu_{C=C}$ arom. 1615 cm⁻¹.

U.V. : λ_{max} 293, 254 (point d'inflexion) et 234 nm.

R.M.N. : Voir partie théorique.

Dinitrobenzoate

F (éthanol) : 154-156°

I.R. : $\nu_{C=O}$ ester 1750-1720 cm⁻¹ ; $\nu_{C=C}$ arom. 1630-1605 cm⁻¹ ;
 ν_{NO_2} arom. 1545 et 1340 cm⁻¹ et 768 cm⁻¹.

R.M.N. : 1,29 ppm, 3 protons d'un CH₃ éthyle triplet
 4,37 ppm, 2 protons CH₂ quadruplet
 4,91 ppm, 2 protons -O-CH₂ singulet
 entre 6,92 et 7,59, 4 protons aromatiques
 9,27 ppm, 3 protons aromatiques du noyau dinitro singulet

O-méthylation de la forme énolique carbéthoxy-4 chromanone-3

C₁₃H₁₄O₄ 24"

=====

0,5 g du cétoester 24 sont dissous dans 10 cm³ d'une solution

étherée de diazométhane, on y ajoute 2 à 3 cm³ d'hexane. On observe un dégagement d'azote. On laisse une nuit au frigidaire et évapore les solvants et on obtient une huile légèrement colorée.

Analyse C₁₃H₁₄O₄ : Calc. % : C 66,65 H 6,02
Tr. : 66,68 6,05

I.R. : $\nu_{C=O}$ ester 1730 cm⁻¹ ; $\nu_{C=C}$ arom. 1620 cm⁻¹.

U.V. : palier à 296 nm ; λ_{max} 278 nm.

R.M.N. : Voir partie théorique.

C-méthylation de la forme cétonique de la carbéthoxy-4 chromanone-3.

C₁₃H₁₄O₄ 24'
=====

0,5 g du cétoester 24 sont dissous dans 5 cm³ d'acétone anhydre, on ajoute 1 g de carbonate de potassium sec, puis 1 cm³ d'iodure de méthyle. On chauffe à reflux au bain-marie 4 h, on filtre et évapore le solvant, l'huile obtenue est distillée sous vide, on obtient le produit 24', identique au produit décrit par Vul'fson (45).

I.R. : $\nu_{C=O}$ cétone 1750 cm⁻¹ ; $\nu_{C=O}$ ester 1730 cm⁻¹ ;
 $\nu_{C=C}$ arom. 1610 et 1590 cm⁻¹.

U.V. : λ_{max} 276 nm

R.M.N. : Voir partie théorique.

Diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3

(Voir schéma général p.24)

Nitrovératrol C₈H₉O₄N

Ce composé a été préparé selon Clark (79) . F : 130°

Aminovératrol C₈H₁₁O₂N

92 g de nitrovératrol sont dissous dans 200 cm³ d'éthanol,

on ajoute 1 g de palladium sur charbon à 10 % et l'on soumet à la réduction catalytique. Lorsque la quantité théorique est absorbée, on filtre le catalyseur et évapore le solvant. On obtient avec un rendement de 85 % l'aminovératrol. F : 86° , en accord avec Frisch (83).

Hydroxy-4 vératrol $C_8H_{10}O_3$

Méthode de Dallacker (53).

Dans un réacteur d'un litre, une solution de 340 cm³ d'eau et de 37 cm³ de H₂SO₄ est portée sous agitation à -10° par immersion du ballon dans un bain de glace et sel. On y dissout 40 g d'aminovératrol. On introduit lentement par une ampoule à brome une solution de 18 g de NaNO₂ dans 67 cm³ d'eau afin d'éviter tout échauffement, agitation 1 h. On obtient ainsi le sel de diazonium en solution. On décompose l'excès d'acide nitreux en ajoutant 1 g d'urée.

Décomposition du sel de diazonium

Dans une solution à ébullition faite de 80 g de CuSO₄ dans 265 cm³ d'eau, on verse en mince filet la solution froide du sel de diazonium. Il se forme une mousse abondante, on assiste à un dégagement d'azote. Après une demi-heure de contact, on refroidit et extrait à l'éther plusieurs fois une huile brunâtre, on lave deux fois à l'eau et sèche sur sulfate de sodium. On chasse l'éther et distille dans un ballon de Wurtz rodé en évitant toute cristallisation dans le col en l'entourant d'un cordon chauffant. On récupère 25 g de phénol qui cristallise en une masse jaune orange. F : 44° , en accord avec Robertson (104).

Hydroxy-2 vératrolaldéhyde $C_9H_{10}O_4$

Réaction de Gattermann (variante d'Adams) (54).

Dans un ballon de 2 l surmonté d'un réfrigérant monté à reflux d'un tube plongeant amenant le gaz chlorhydrique sec et d'une arrivée d'azote, on introduit 130 g de cyanure de zinc, puis la solution de 75 g d'hydroxy-4 vératrol dans 750 cm³ d'éther anhydre. La solution jaune clair est agitée énergiquement pendant le passage d'HCl, gazeux

et sec, dans la solution jusqu'à saturation. Un double système de flacons de garde et barboteurs à H_2SO_4 est nécessaire afin de régler l'arrivée de HCl. L'éther bout à reflux, le cyanure se dissout peu à peu totalement, il se forme une huile verdâtre qui se solidifie. On laisse au repos 12 h, on ajoute 1 l d'eau et chauffe la masse en suspension à reflux pendant 2 h. On laisse refroidir et met au frigidaire. Le produit cristallise, on essore, lave à l'eau glacée et sèche sous vide. On obtient 70 g d'aldéhyde. F : 104° en accord avec Head et Robertson (F : 105°) (104).

I.R. : montre une bande carbonyle faible $\nu_{C=O} 1725\text{ cm}^{-1}$;
 $\nu_{C=C}$ émol 1640 cm^{-1} (émol chélaté).

R.M.N. : entre 3,38 et 4,30 ppm 6 protons 2 OCH_3 ;
 6,47 ppm 1 proton aromatique H-3 ;
 6,92 ppm 1 proton aromatique H-6 ;
 9,97 ppm 1 proton aldéhyde ;
 11,45 ppm 1 proton chélaté OH phénolique.

L'ortho-carbéthoxy-méthoxy-2 vératrolaldéhyde

L'azlactone correspondant

L'acide derrique, ainsi que son ester éthylique sont décrits (6,105) et nous avons suivi scrupuleusement ces méthodes.

Diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3 $C_{14}H_{16}O_6$ 34

Dans un réacteur de 100 cm^3 , on dissout 6,5 g de derrate d'éthyle anhydre dans 35 cm^3 de HMPT anhydre, le tout porté à 0° sous atmosphère d'azote. On introduit peu à peu par une ampoule à brome la suspension de 1,06 g d'HNa (lavé au benzène anhydre), l'opération dure 1 h environ. On chauffe à 55° pendant 1 h 1/2. La solution est rougeâtre, après refroidissement on verse avec précaution 2 fois 10 cm^3 d'eau, on ajoute 50 cm^3 d'eau et l'on extrait à l'éther après acidification, lavage à l'eau jusqu'à neutralité et séchage, on évapore le solvant et récupère 5,2 g de β -cétoester recristallisé dans le méthanol. F : 110-111°, identique au produit obtenu par Miyano et Matsui (52)
 R.M.N. : voir partie théorique p.24

Roténoïdes tétracycliques

β-céto- ester en moles	phénol en moles	températ. ° C	vide mm	durée h	Rdt %	Remarques	F ° C	Analyse		Test au FeCl ₃ alcool.	I.R. cm ⁻¹ KBr	U.V.	
								Calc. %	Tr. %			nm	log ε
<u>24</u> 0,005	<u>38</u> 0,005	170	30 1 h	3,3	<u>32</u> 18-20%	Litt. (107) F 245-250° a) et b)	245- 250	C 72,18 H 3,79	71,84 3,90	-	OH 3100 CO 1625 ar. 1580	297 270 263 i 223	4,20 4,45 4,41
<u>24</u> 0,015	<u>45</u> 0,023	160	15 1 h $\frac{1}{2}$	3	<u>43</u> 10 %	Litt. (40) F 161-162° c)	166- 168	C 72,85 H 4,36 O 22,84	72,44 4,52 22,77	-	CO 1630 1610 ar. 1575	298 271 264 i 223	4,24 4,42 4,48
<u>34</u> 0,003	<u>38</u> 0,003	170- 180	30	3	<u>47</u> 25 %	Litt. (33) F 280° d)	280	C 66,25 H 4,32	66,55 4,35	-	OH 3000 CO 1620 1570	324 i 306 277 230	4,29 4,43 4,49
<u>24</u> 0,0055	<u>42</u> 0,005	2 h 160 1 h 180 + vide	15	3	<u>50</u> 35 %	Litt. (68) F 256° e) et f)	252- 254	C 68,08 H 3,57	67,97 3,95	+ bleu noir	OH 3300 CO 1650 1630 1585	340 i 300 270 218	3,97 4,49 4,26
<u>24</u> 0,006	<u>54</u> 0,006	170	10	5	<u>52</u> 28 %	β-cétoester en sol. dans le toluène	206	C 69,67 H 4,55	69,56 4,81	-	CO 1645 1609 1580	310 266 222 i	4,05 4,47 4,35

			2 h			versé gtt à g						1500	212	
<u>24</u> 0,004	<u>55</u> 0,004	140- 150	15	7	<u>56</u> 25 %	Rdt : 27 % du rendement total	206- 208	C 68,91 H 4,08	68,93 3,91	+ vert sale	OH 3400 CO 1660	334 i 306 i	3,74 3,97	
					<u>57</u>	Rdt : 73 % du rendement total	273- 275	C 68,91 H 4,08	68,39 4,5	+	OH 3200 CO 1650 1615			
<u>34</u> 0,0017	<u>49</u> 0,003	190		3	<u>58</u> 20 %	Litt. (70) F 298° g) et h)	290	Voir <u>58</u> acétylé g)		+	OH 3400 CO 1655 1618 1585			
<u>34</u> 0,0013	<u>55</u> 0,0013	170		3	<u>59</u> 28 %	obtenu aussi par méthylation au CH ₂ N ₂ de <u>58</u>	208- 210	C 64,04 H 4,53	64,31 4,60	+	OH 3500 CO 1655 1620 1595	323 276 228 i 212	4,10 4,43 4,31	

Dans les remarques les lettres a) à h) renvoient aux paragraphes correspondants de la partie expérimentale.

CHAPITRE II

Dérivés tétracycliques du résorcinol et du phloroglucinol obtenus par condensation thermique avec les β -cétoesters 24 et 34

Voir Tableau

a) Dérivé acétylé de la chromone 39

A 10 mg de produit sec dissous dans 4 cm³ d'anhydride acétique, on ajoute 4 gouttes de pyridine sèche et chauffe au bain-marie à 100° 4 h 1/2. La solution est versée sur la glace pilée, après totale décomposition de l'excès d'anhydride acétique, on essore le précipité qui, lavé à l'eau est recristallisé dans l'éthanol. F : 179-181°, litt.(32) F : 178°.

I.R. : ν_{OAc} 1770 cm⁻¹ ; $\nu_{\text{CO chromone}}$ 1645 cm⁻¹.

b) Méthylation de la chromèno-chromone 39

30 mg de 39 ont été méthylés pendant 24 h à l'aide d'une solution étherée d'un excès de diazométhane. Après évaporation et recristallisation dans l'alcool, on obtient 43. F : 168°

Méthylation par le sulfate de méthyle

72 mg de 39 dissous dans 10 cm³ d'acétone anhydre en présence de 0,5 g de K₂CO₃ sec et de 0,4 cm³ de (CH₃)₂SO₄ sont chauffés à reflux pendant 8 h. On obtient après filtration, évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol le même produit 43, F : 166° Litt.(40) F : 161-162°. Produit identique au précédent, point de fusion mélangé non abaissé, spectres I.R., U.V. et de R.M.N. identiques à ceux du composé 43 obtenu par condensation directe de 24 et 45.

c) Dégradation de la chromone 43

65 mg de 43 sont dissous à chaud dans 6 cm³ d'alcool, on ajoute une solution de 334 mg de KOH dans 3 cm³ d'eau, puis on verse goutte à

goutte 2,5 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes en agitant. Lorsque tout dégagement gazeux a cessé, on chauffe à douce ébullition 10 min, la solution se décolore ; on acidifie par une solution de HCl à 10 % et l'on extrait à l'éther, puis par une solution de NaHCO₃ à 10 % ; on réacidifie, extrait à l'éther et évapore le solvant, le résidu est recristallisé dans l'eau bouillante . F : 154-155°. Le point de fusion mélangé avec l'acide hydroxy-2 méthoxy-4 benzoïque n'est pas abaissé, spectres I.R. identiques.

d) Méthylation de la chromone 47 en déhydromundusérone 48

30 mg du composé 47 sont laissés au contact d'une solution étherée de diazométhane en excès. On observe un dégagement d'azote, après 12 h on évapore le solvant et recristallise dans l'alcool. F: 209 °

I.R. : $\nu_{C=O}$ 1625 - 1610 cm⁻¹ (chromone)

U.V. : λ_{max} 324 nm inf. (log ϵ = 3,99), 302 nm (log ϵ = 4,19),
2,77 nm (log ϵ = 4,43), 230 nm.

en accord avec la Litt. (40,66).

e) Méthylation totale de la chromone 50

141 mg de 50 sont dissous dans 10 cm³ d'acétone anhydre en présence de 1 g de K₂CO₃ sec ; on ajoute 0,8 g de ICH₃ et on chauffe à reflux 30 h. On essore et évapore le solvant ; après recristallisation dans le méthanol on obtient un produit, F : 206°. Le point de fusion mélangé non abaissé, les spectres I.R., U.V., de R.M.N. sont identiques à ceux du composé 52 obtenu par condensation thermique de 24 avec 54.

Analyse C ₁₈ H ₁₄ O ₅ :	Calc. % :	C	69,67	H	4,55
	Tr. % :		70,07		4,80

f) Méthylation partielle de la chromone 50 en chromone 56

La méthylation a été conduite par le même procédé que pour 47. On obtient un composé dont le point de fusion, les spectres I.R., U.V. et de R.M.N. sont identiques à ceux de 56 obtenu par condensation directe entre le β -cétoester 24 et le polyphénol 55 .

g) Acétylation de la chromone 58

Le diacétate de 58 a été préparé de la même manière que lors de l'acétylation de 39 en a). Après purification de la solution alcoolique par ébullition en présence de charbon actif et recristallisation. F : 204-205° , litt. (67) F:202°.

Analyse	$C_{22}H_{18}O_9$	:	Calc. %	:	C	61,97	H	4,26
			Tr.	:		61,62		3,85

I.R. : ν_{OAc} 1770 cm^{-1} ; ν_{CO} 1635 cm^{-1} (chromone).

U.V. : λ_{max} 322 nm (log ϵ = 4), 270 nm (log ϵ = 4,11), 234 nm (log ϵ = 4,36), 210 nm inf.

h) Méthylation partielle de la chromone 58 en déhydrosermundone 59

Même technique qu'en f). Le composé obtenu est identique au composé 59 obtenu par condensation directe du β -cétostère 34 avec le phénol 55.

Chroméno-coumarines obtenues par réaction de Pechmann

Préparation de la chroméno-coumarine 46

On dissout dans 20 cm^3 d'éthanol absolu 0,5 g de carbéthoxy-4-chromanone-3 24 et 0,30 g d'éther monométhylque du résorcinol 45. On refroidit le tout dans un bain de glace et sature de gaz chlorhydrique sec. On laisse une nuit, on évapore et lave à l'éther. Le résidu est chromatographié sur 10 g de silice, l'éluant étant le benzène, on récupère un produit fluorescent aux U.V. F : 203-205°

Analyse	$C_{17}H_{12}O_4$	:	Calc. %	:	C	72,85	H	4,36
			Tr.	:		72,42		4,58.

Les données spectrales ont été exposées dans la partie théorique.

Préparation de la chroméno-coumarine 51

On sature de gaz chlorhydrique pendant 4 h une solution de 0,7 g

de 24 avec 0,4 g de 49 dans 40 cm³ d'alcool absolu, le ballon étant refroidi dans un bain de glace. On laisse quelques heures à 0°C, puis 24 h à la température ordinaire. On évapore le solvant, lave à l'eau, à l'éther. On recristallise dans l'acétate d'éthyle en présence de charbon norit. F : 270°

Analyse C₁₆H₁₀O₅ : Calc. % : C 68,08 H 3,57
Tr. : 67,93 3,55

I.R. : ν_{OH} 3200 cm⁻¹; ν_{CO} 1685 (lactone), 1620 et 1610 cm⁻¹.

U.V. : λ_{max} 376 nm (log ϵ = 4,18) ; 316 nm inf.; 271 nm (log ϵ = 3,98);
214 nm (log ϵ = 4,25).

Méthylation totale de la coumarine 51 en coumarine 53

Selon la même technique que pour 50 : 40 mg de l' α -pyrone 51 sont dissous dans 10 cm³ d'acétone. On ajoute 0,5 g de K₂CO₃ sec et 1 cm³ de ICH₃ et on chauffe à reflux 16 h, puis on ajoute de nouveau les deux réactifs dans les mêmes proportions et on rechauffe 16 h. On filtre et évapore le solvant, on recristallise dans l'acétate d'éthyle. F : 196-198°.

Le produit 53 est identique au composé obtenu directement par réaction de Pechmann en condensant la chromanone 24 avec l'éther diméthylque du phloroglucinol 55.

Analyse C₁₈H₁₄O₅ : Calc. % : C 69,67 H 4,55
Tr. : 69,85 4,69

I.R. : ν_{CO} 1720 (lactone), 1610 et 1575 cm⁻¹.

U.V. : λ_{max} 372 nm (log ϵ = 4,20); 318 nm inf.; 266 nm (log ϵ = 4,10) ;
214 nm (log ϵ = 4,47).

CHAPITRE III

Déhydrodihydro-elliptone $C_{20}H_{16}O_6$ 60

Par chauffage modéré entre 150 et 170° de 0,5 g de diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3 34 sec en présence de 0,250 g de dihydro-karanjol 36 dissous dans le benzène anhydre, que l'on chasse afin de rendre les réactifs et l'enceinte anhydres, sous un fin barbotage d'azote et en éliminant l'eau et l'alcool au fur et à mesure de leur formation par l'emploi d'un vide partiel de 30 mm environ, on obtient après 3 h de chauffage un composé que l'on précipite par de l'éther froid. On récupère 80 mg d'un produit que l'on purifie par passage sur une petite colonne contenant 10 g de silice, l'éluant étant le benzène. On obtient un composé beige clair, $F_{alcool} : 264^\circ$, en accord avec la litt. (72).

Analyse	$C_{20}H_{16}O_6$	Calc. % :	C	68,18	H	4,58
		Tr. %		68,07		4,64

I.R. : ν_C chromone 1625 cm^{-1} .

R.M.N. : δ 3,41 ppm 2 protons triplet ($J = 8,5\text{ Hz}$) H-4' ;
 3,94 ppm 3 protons singulet OCH_3 en 2 ;
 4,09 ppm 3 protons singulet OCH_3 en 3 ;
 4,88 ppm 2 protons triplet ($J = 8,5\text{ Hz}$) couplage CH_2 en 5' et CH_2 en 4' ;
 5,08 ppm 2 protons singulet OCH_2 ;
 6,66 ppm 1 proton singulet H-4 ;
 7,02 ppm 1 proton doublet ($J = 9\text{ Hz}$) H-10 ;
 8,29 ppm 1 proton doublet ($J = 9\text{ Hz}$) H-11 couplé à H-10.
 8,66 ppm 1 proton singulet H-1

On voit bien apparaître les protons H-1 et H-11 déblindés, caractéristiques de la structure déhydroroténoïdique.

Roténoïdes pentacycliques dérivés du phloroglucinol.

Voir Tableau.

Roténoïdes pentacycliques

β- céto ester en moles	phénol en moles	températ. °C	vide mm	durée h	Rdt %	Remarques	F °C	Analyse		Test au FeCl ₃ alcool	I. R. cm ⁻¹ KBr.	U. V. nm
								Calc. %	Tr. %			
<u>24</u> 0,005	<u>37</u> 0,005	165	15	3,30	<u>62a</u> 30%	β- cétoester introduit peu à peu Rdt : 55% du a) b) rendement total Rdt : 30% du c) d) Rdt : 1-2% du rendement total.	223	C 71,99	71,71	+ verdâtre	1650 CO 1640 1625 ar. 1590	334i 298i 272 218
								H 5,18	5,23			
								C 71,99	71,55			
								H 5,18	5,18			
<u>24</u> 0,005	<u>63</u> 0,005	170		5	<u>69</u> 25%	β- cétoester introduit peu à peu e)	243- 250	C 72,51	72,17	-	CO 1655 ar. 1600	palier à 300 263 215
								H 5,53	5,75			
								masse pic moléculaire 350				
								décomp. 280				
<u>24</u> 0,005	<u>62b</u> 30%				<u>62b</u> 30%	β- cétoester et phénols introduits en suspension ou en solution dans C ₆ H ₆ anh. Rdt : 20-25% du f)	230	C 67,26	67,66	+	OH 3400 CO 1640 ar. 1605	305 273 217
								H 5,41	5,66			

$\frac{dI}{d\lambda}$ 0,005	$\frac{dI}{d\lambda}$ 0,005	λ μ	θ	$\tau\%$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{rendement} \\ \text{total.} \\ \text{Rdt: 43\%} \\ \text{du} \\ \text{rendement} \\ \text{total.} \\ \text{Rdt: 10-15\%} \\ \text{du} \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 263- \\ 264 \\ \text{décomp.} \\ > 300 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} C \\ H \\ O \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 67,26 \\ 5,41 \\ 67,26 \\ 5,41 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 67,46 \\ 5,38 \\ 67,46 \\ 5,58 \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} + \\ - \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} OH \\ CO \\ ar. \end{array} \right.$	$\left\{ \begin{array}{l} 305 \\ 277 \\ 245 \end{array} \right.$
				<u>63b</u>								
				<u>64b</u>								

Roténoïdes pentacycliques non saturés.

$\frac{34}{0,005}$	$\frac{13}{0,005}$	103- 190	15	1,45	<u>20</u>	Lit. (40)(24)	263- 264				CO 1630 ar. 1615	
$\frac{24}{0,01}$	$\frac{17}{0,01}$	2h 100 et 1h 140 + vide	25	3	$\frac{72}{49\%}$		173- 160	C 75,89 H 4,85 O 19,26	75,47 5,06 19,53	-	CO 1633 ar. 1604 C=C _{H2} 1610	300 272 262 224
$\frac{34}{0,005}$	$\frac{17}{0,005}$	135- 195		3	$\frac{12}{20\%}$	purification par sublima- tion Lit. (8) F = 243	245- 247	C 70,53 H 5,63	70,40 5,44	-	CO 1650 ar. 1615 C=C _{H2} 1600	309 279 258 240

Dans les remarques les lettres a) à g) renvoient aux paragraphes correspondants de la partie expérimentale.

a) Méthylation de la chromone 62a $C_{22}H_{20}O_5$

Dans un petit ballon, 70 mg de la chromone 62a sont dissous dans 5 cm³ d'acétone sec, on y ajoute 0,5 g de carbonate de potassium anhydre, puis 0,1 cm³ de sulfate de méthyle. On chauffe à reflux 14 h. On filtre et évapore le solvant. Recristallisé dans l'éthanol on obtient un produit incolore. F = 190-191°

Le spectre de masse montre pour pic de base le pic moléculaire: M/e= 364

I.R.: $\nu_{C=O}$ chromone 1645 cm⁻¹ ; $\nu_{C=C}$ arom. 1605 et 1595 cm⁻¹.

U.V.: 294 nm inf. , λ_{max} 273, 264(point d'inflexion) nm.

R.M.N.: Voir partie théorique.

b) Acétylation de la chromone 62a $C_{23}H_{20}O_6$

82 mg de la chromone 62a sont dissous dans 2 à 3 cm³ d'anhydride acétique, on ajoute 0,5 cm³ de pyridine sèche et chauffe au bain marie pendant 12 h. On jette sur la glace et laisse l'excès d'anhydride se décomposer pendant 3-4 h. Le précipité est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité et recristallisé dans le méthanol. Le produit est beige et fond à 180° .

I.R.: $\nu_{C=O}$ acétate 1755 cm⁻¹ ; $\nu_{C=O}$ chromone 1640 cm⁻¹ ;
 $\nu_{C=C}$ arom. 1615 et 1570 cm⁻¹.

R.M.N.: Voir partie théorique.

c) Méthylation de 64a $C_{22}H_{20}O_5$

40 mg du composé 64a sont mis en suspension dans 20 cm³ d'une solution étherée de diazométhane. Le produit se dissout peu à peu, lorsqu'il tout est dissout on évapore l'excès de solution étherée.

Le résidu blanc est recristallisé dans l'alcool. F: 220°

I.R.: $\nu_{C=O}$ chromone 1640 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ arom. 1600 cm^{-1} .

U.V.: 310 (point d'inflexion), 270 nm

R.M.N.: Voir partie théorique

d) Acétylation de la chromone 64a $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{O}_6$

70 mg sont dissous dans 2 cm^3 d'anhydride acétique additionnée d'1 cm^3 de pyridine sèche. On chauffe au bain marie bouillant 1 h puis, jette sur de la glace. On laisse la nuit au repos puis, on essore et lave le précipité jusqu'à neutralité. On recristallise dans le méthanol F: 219-220°.

I.R.: $\nu_{C=O}$ acétate 1770 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ chromone 1652 cm^{-1} ;
 $\nu_{C=C}$ arom. 1605 et 1590 cm^{-1} .

U.V.: λ_{max} 314 et 260 nm.

R.M.N.: Voir partie théorique

e) Déméthylation de la chromone 69 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_5$

50 mg de la chromone 69 sont dissous dans 4 cm^3 d'acide acétique on y ajoute 4 cm^3 d'acide bromhydrique à 48%. On chauffe au bain d'air à reflux 1 h, on évapore l'acide acétique, on ajoute de l'eau et extrait au chloroforme. On lave à l'eau jusqu'à neutralité sèche, évapore le solvant et recristallise dans l'éthanol. F: 215°. Le produit développe une coloration verdâtre avec la solution alcoolique de perchlorure de fer.

I.R.: ν_{OH} 3400 cm^{-1} (OH chélaté) ; $\nu_{C=O}$ chromone 1660 cm^{-1} ;
 $\nu_{C=C}$ arom. 1615 et 1585 cm^{-1} .

spectre identique à celui du produit 63a

f) Acétylation de la chromone 62 b

82 mg de déhydrodihydro β -toxicarol 62b sont dissous dans 2 à 3 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute 0,5 cm³ de pyridine sèche et chauffe au bain-marie pendant 12 h. On jette sur de la glace et laisse l'excès d'anhydride se décomposer pendant 3 à 4 h. Le précipité est essoré et lavé à l'eau jusqu'à neutralité et recristallise dans le méthanol. F : 176°, en accord avec la littérature (75).

I.R.: $\nu_{C=O}$ ester 1765 cm⁻¹ ; $\nu_{C=O}$ chromone 1635 cm⁻¹ ; $\nu_{C=C}$ arom. 1615 cm⁻¹

U.V. : palier à 315 nm ; λ_{max} 303 - 278 nm.

R.M.N. : Voir partie théorique.

g) Dérivé acétylé de la chromone 63b

Nous avons de la même manière préparé le dérivé acétylé de la chromone 63b, le déhydrodihydro α -toxicarol. F : 238°, en accord avec la littérature (68,70).

I.R.: $\nu_{C=O}$ ester 1755 cm⁻¹ ; $\nu_{C=O}$ chromone 1645 cm⁻¹ ; $\nu_{C=C}$ arom. 1610 cm⁻¹

R.M.N.: Voir partie théorique

CHAPITRE IV

Réduction du déhydroroténoïde 52 en chromanone 52'

139 mg de la chromone 52 sont dissous dans 50 cm³ d'éthanol, on y introduit 50 mg d'oxyde de platine Adams. L'absorption de l'hydrogène est lente, environ 4 h. Après filtration du catalyseur et évaporation des solvants, par recristallisation fractionnée dans l'éthanol on obtient un produit blanc. F : 180-182°

Analyse	$C_{18}H_{16}O_5$	Calc. %	: C	69,22	H	5,16
		Tr. %	:	69,31		5,19

Spectres I.R. : $\nu_{C=O}$ chromanone 1680 cm⁻¹

U.V.: 323 nm inf. ; λ_{Max} 286 nm (log ϵ = 4,20)

R.M.N. : Voir partie théorique

CHAPITRE VI

Préparation de la chromone 76 $C_{17}H_{12}O_4$

250 mg de la carbéthoxy-2 tétralone 75 sont chauffés en présence de 125 mg de phloroglucinol anhydre à 195° sous vide partiel pendant 2 h. Le produit précipité par l'éther, lavé à l'éther et recristallisé dans l'éthanol après avoir été préalablement sublimé, a un point de fusion de 277-279° . Test coloré au perchlorure de fer en solution alcoolique : gris vert.

Analyse	$C_{17}H_{12}O_4$	Calc. %	C 72,85	H 4,32
		Tr. %	72,63	4,60

I.R. : ν_{OH} 3150 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ chromone 1650 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ arom. 1620 cm^{-1} .

U.V. : λ_{max} 277 nm ; 315 nm (faible) ; 345 nm inf.

Obtention de la chromone 78 $C_{19}H_{16}O_6$

570 mg de la diméthoxy-6,7 carbéthoxy-1 tétralone-2 77 sont condensés avec le phloroglucinol selon le procédé habituel. Après 3 h on précipite par l'éther un produit beige clair, qui après lavage à l'éther et recristallisation dans l'éthanol, fond à 245-247°.

Test coloré au perchlorure de fer en solution alcoolique : vert sale.

I.R. : ν_{OH} 3400 cm^{-1} (chélaté) ; $\nu_{C=O}$ chromone 1660 cm^{-1} .

U.V. : λ_{max} 283 et 277 nm.

R.M.N. (dérivé méthylé) : 2,93 ppm 4 protons singulet de 2 CH_2 non couplés ;
 3,97 ppm 3 protons singulet de OCH_3 en 11 ;
 4,04 ppm 3 protons singulet de OCH_3 en 9 ;
 6,52 ppm 2 protons arom. multiplet couplés
 (J= 2,5 Hz) en méta H-8 et H-10 ;
 6,82 ppm 1 proton arom. singulet H-4 ;
 8,93 ppm 1 proton arom. singulet H-1.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - E.GEOFFROY, J.Pharm.Chim., 1892, 26, (5), 454.
- 2 - NAGAI, J.chem.Soc.Japan, 1902, 23, 740.
- 3 - A.BUTENANDT et W.McCARTNY, Ann.Chem., 1932, 494, 17.
- 4 - F.B.La FORGE et H.L.HALLER, J.amer.chem.Soc., 1932, 54, 810.
- 5 - S.TAKEI, S.MIJAJIMA et M.ONO, Ber., 1932, 65, 1041.
- 6 - A.ROBERTSON, J.chem.Soc., 1932, p.1380.
- 7 - G.BÜCHI, L.CROMBIE, P.J.GODIN, J.S.KALTENBRONN, K.S.SIDDALINGAIAH et D.A.WHITING, J.chem.Soc., 1961, p.2843.
- 8 - M.MIYANO, A.KOBAYASHI et M.MATSUI, Agr.biol.Chem.Japan, 1961, 25, 673.
- 9 - B.F.BURROWS, W.D.OLLIS et L.M.JACKMAN, Proc.chem.Soc., 1960, p.177.
- 10 - B.F.BURROWS, N.FINCH, W.D.OLLIS et I.O.SUTHERLAND, Proc.chem.Soc., 1959, p.150.
- 11 - H.BICKEL et H.SCHMID, Helv.chim.Acta, 1953, 36, 664.
- 12 - J.EISENBEISS et H.SCHMID, Helv.chim.Acta, 1959, 42, 61.
- 13 - L.CROMBIE et M.B.THOMAS, J.chem.Soc.(C), 1967, p.1796.
- 14 - W.BARZ et H.GRISEBACH, Z.Naturforsch., 1966, 21b, 47.
- 15 - L.CROMBIE, P.M.DEWICK et D.A.WHITING, J.chem.Soc. (D), 1970, p.1469.
- 16 - L.CROMBIE, C.L.GREEN et D.A.WHITING, J.chem.Soc.(C), 1968, p.3029.
- 17 - a) H.GRISEBACH, Recent Developments in the Chemistry of Natural phenolic Compounds, W.D.OLLIS (éd.), Pergamon Press, London, 1961, p.62.
b) W.D.OLLIS et I.O.SUTHERLAND, ibid , p.89. c) ibid , p.88.
d) ibid , p.84.
- 18 - H.MASAYUKI et C.MITSUO, Agr.biol.Chem.Japan, 1969, 33, 792.
- 19 - E.W.UNDERHILL, E.W.WATKIN, A.C.NEISH, Naturally occuring oxygenring compounds, F.M.DEAN (éd.), Butterworths, London, 1963, p.603.
- 20 - N.FINCH et W.D.OLLIS, Proc.chem.Soc., 1960, p.176.

- 21 - W.D.OLLIS, Proc.Symposium Phytochem., Univ.Hong-Kong, Sept 1961, p.128.
- 22 - S.H.HARPER, J.chem.Soc., 1940, p.1178.
- 23 - W.RICHARD, H.HANSEN et J.BERNARD, Plant.Physiol., 1969, 44,1335.
- 24 - S.P.J. ALBRACHT et E.C.SLATER, Biochim.biophys.Acta, 1969,189,308.
- 25 - a) G.GIESSNER-PRETTRE, C.R. Acad.Sci., 1960, 250, 2547.
b) A.S.N.MURPHY , A.BALASABRAMANIAN, C.N.R.RAO et T.R.KASTURI, Canad.J.Chem., 1962, 40, 2267.
- 26 - MISHIZAWA et J.E.CASIDA, J.Agr.Food Chem., 1965, 13, 522.
- 27 - A.OFFE , Angew.Chem., 1948, A 160, 9.
- 28 - L.CROMBIE, P.W.FREEMAN et D.A.WHITING, J.chem.Soc. (D),1970,p.563.
- 29 - M.MIYANO et M.MATSUI, Bull.chem.Soc.Japan, 1958,(C), p.102.
- 30 - D.J.RINGSHAW et H.S.SMITH, J.chem.Soc.(C), 1970, p.102
- 31 - F.B.La FORGE, J.amer.chem.Soc., 1933, 55, 3040.
- 32 - A.ROBERTSON, J.chem.Soc., 1933 a) p.489 ; b) p.1163.
- 33 - R.HERBERT, W.P.OLLIS et R.C.RUSSEL, Proc.chem.Soc. 1960, p.177.
- 34 - T.KENNY, A.ROBERTSON et S.W.GEORGE, J.chem.Soc., 1939, p.160.
- 35 - M.MIYANO et M.MATSUI, Chem.Ber., 1959, 92, 2487.
- 36 - H.FUKAMI, J.ODA, G.SAKATA et M.NAKAJIMA, Agr.biol.Chem.Japan, 1961, 25, 252.
- 37 - T.R.SESHADRI et S.VARADARAJAN, Proc.indian Acad.Sci., 1953, 37A,184.
- 38 - K.D.RAIZADA, P.S.SARIN et T.R.SESHADRI, J.Sci.ind.Res.India, 1960, 19 B , 76.
- 39 - K.CHANDRASHEKAR, M.KRISHNAMARTI et T.R.SESHADRI, Current Sci. India, 1965, 34, 479.
- 40 - K.CHANDRASHEKAR, M.KRISHNAMARTI et T.R.SESHADRI, Tetrahedron,1967, 23, 2505.
- 41 - M.MIYANO, J.amer.chem.Soc., 1965, 87, 3958.
- 42 - D.PILLON, Bull.Soc.chim., 1954, p.9.
- 43 - M.GUYOT et C.MENTZER, Bull.Soc.chim., 1965, p.2558.

- 44 - C.MENTZER, D.MOLHO et P.VERCIER, C.R.Acad.Sci., 1951, 232, 1488.
- 45 - N.S.VUL'FSON et T.N.PODREZOVA, Zh.obshch.Khim., 1962, 32, 3019 ;
1963, 33, 3825.
- 46 - K.KINDLER, Ber., 1941, 74 B , 315.
- 47 - F.N.STEFANOV, M.O.IODKO et N.S.VUL'FSON, Ukr. Khim. Zh., 1957, 23,
489.
- 48 - T.PRANGE, Thèse Doct.Etat es Sci., Lille, 1969
- 49 - T.CUVIGNY et H.NORMAND, Bull.Soc.chim., 1965, 1881.
- 50 - J.J.BLOOMFIELD et P.V.FENNESSEY, Tetrah.Lett., 1964, p.2273.
- 51 - B.KIRKIACHARIAN, R.SANTUS, M.PTAK et M.BARAN-MARSZAK, C.R.Acad.Sci.,
1969, C, 842.
- 52 - M.MIYANO et M.MATSUI, Bull.chem.Soc.Japan, 1958, 31, 267.
- 53 - F.DALLACKER, Ann.Chem., 1960, 633, 23.
- 54 - R.ADAMS et E.MONTGOMERY, J.amer.chem.Soc., 1924, 46, 1518.
- 55 - T.REICHSTEIN et R.HIRT, Helv.chim.Acta, 1933, 16, 121.
- 56 - A.SUTHARAMIAH, J.chem.Soc., 1948, 894.
- 57 - M.MIYANO et M.MATSUI, Bull.chem.Soc.Japan, 1958, 31, 397.
- 58 - S.TAKEI et M.KOIDE, Ber., 1929, 62, 3030.
- 59 - H.HALLER et F.B.La FORGE, J.amer.chem.Soc., 1930, 52, 3207.
- 60 - C.MENTZER, D.MOLHO et P.VERCIER, Bull.Soc.chim., 1952, p.91
- 61 - T.A.GEISSMAN, The Chemistry of flavonoïds compounds. Pergamon Press,
New York, 1962 a) p.147 et p.366 ; b) p.108.
- 62 - K.NAKANISHI, Infrared absorption spectroscopy, Holden-Day, San
Francisco, 1962, p.52.
- 63 - D.MOLHO, Bull.Soc.chim., 1956, p.39.
- 64 - L.CROMBIE et J.W.LOWN, J.chem.Soc., 1962, p.775.
- 65 - K.H.GEIB, Z.phys.Chem., 1937, A 180, 211.
- 66 - N.NAKATANI et M.MATSUI, Agr.biol.Chem.Japan, 1968, 32, 769.
- 67 - R.G.HYES et A.ROBERTSON, J.chem.Soc., 1935, p.681.

- 68 - S.W.GEORGE et A.ROBERTSON, J.chem.Soc., 1937, p.1535.
- 69 - D.ANKER, C.MERCIER, M.BARAN-MARSZAK et J.MASSICOT, Tetrahedron, 1969, 25, 5027.
- 70 - E.P.CLARK, J.amer.chem.Soc., 1932, 54, 2537.
- 71 - M.BARAN-MARSZAK, J.MASSICOT et C.MENTZER, C.R.Acad.Sci., 1966, 263, C , 173.
- 72 - S.H.HARPER, J.chem.Soc., 1942, p.587.
- 73 - M.BARAN-MARSZAK, J.MASSICOT et D.MOLHO, Bull.Soc.chim., 1971, p.191.
- 74 - E.P.CLARK et G.L.KEEMAN, J.amer.chem.Soc., 1933, 55, 422.
- 75 - R.S.CAHN, R.F. PHIPERS et J.J.BOAM, J.chem.Soc., 1938, p.513.
- 76 - JENNEN, Bull.Soc.chim.belges, 1952, 61, 536.
- 77 - L.CROMBIE, P.J.GODIN, D.A.WHITING et K.S.SIDDALINGAIAH, J.chem.Soc., 1961, p.2876.
- 78 - E.P.CLARK, J.amer.chem.Soc., 1931, 53, 2268.
- 79 - E.P.CLARK, J.amer.chem.Soc., 1931, 53, 3434.
- 80 - C.MERCIER, Thèse Doct.d'Etat es Sci., Paris, 1969.
- 81 - A.ARNONE, G.CARDILLO, L.MERLINI et R.MONDELLI, Tetrah.Lett., 1967, 4201.
- 82 - J.MASSICOT et J.P.MARTHE, Bull.Soc.chim., 1962, p.1962.
- 83 - K.C.FRISCH et M.J.BOGERT, J.org.Chem., 1943, 8, 33.
- 84 - H.FUKAMI, G.SAKATA et M.NAKAJIMA, Agr.biol.Chem.Japan, 1965, 29, 82.
- 85 - N.L.DUTTA, J.indian chem.Soc., 1956, 33, 716.
- 86 - W.KARRER, Konstitution und Vorkommen der organischen Pflanzenstoffe, Birkhauser Verlag, Bâle, 1958.
- 87 - E.P.CLARK, Chem.Zbl., 1933, 1 , 3205.
- 88 - A.BUTENANDT, Ann.Chem., 1928, 464, 261 ; ibid. 1929, 477, 245.
- 89 - S.TAKEI, S.MIYAJIMA et M.ONO, Ber., 1931, 64, 260.

- 90 - N.NAKATANI et M.MATSUI, Agr.biol.Chem.Japan, 1969, 33, 110.
- 91 - J.B.HARBORNE, Chem.and Ind., 1954,p1142.
- 92 - T.SWAIN, Chem.and Ind., 1954, p.1480.
- 93 - L.HENRY et D.MOLHO, Colloque internation.C.N.R.S. "Les Hétérocycles oxygénés", Lyon, 1955, p.341.
- 94 - S.H.HARPER et W.G.E.UNDERWOOD, J.chem.Soc., 1965, p.4203.
- 95 - D.MOLHO, Thèse d'Etat Doctes Sci., Lyon, 1953.
- 96 - D.MOLHO et J.AKNIN, C.R.Acad.Sci., 1964, 259, 1645.
- 97 - D.MOLHO, Communication orale.
- 98 - E.ZIEGLER et H.JUNEK, Monatsh.Chem., 1956, 87, p.212.
- 99 - H.STRZELECKA, Ann.Chim., 1966, 1, p.201.
- 100 - J.MATHIEU et A.ALLAIS, Principes de synthèses organiques (Introduction au mécanisme des réactions), Masson Ed., 1957, p.326.
- 101 - G.W.WHELAND, Advances Organic Chemistry, J.Wiley Ed., London, 2ème éd., 1954 , p.597.
- 102 - J.L.BURDETT et M.T.ROGERS, J.amer.chem.Soc., 1964, 86, 2105.
- 103 - J.L.BURDETT et M.T.ROGERS, J.phys.Chem., 1966, 70, 939.
- 104 - F.S.H.HEAD et A.ROBERTSON, J.chem.Soc., 1930,p2434.
- 105 - A.Robertson et G.L.RUSBY, J.chem.Soc., 1936,p213.
- 106 - M.GUYOT, Thèse d'Etat Doct.es Sci., Paris, 1967.
- 107 - Y.KAWASE et L.WAMATA, Bull.chem.Soc. Japan, 1962, 36, 1366.
- 108 - R.I.REED et J.M.WILSON, J.chem.Soc., 1963, p.5949.
- 109 - H.AUDIER, Bull.Soc.chim., 1966 , p. 2892.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Bref aperçu sur les roténoïdes	2
Biogénèse et classification	3
Toxicité	7
Méthodes de synthèse des roténoïdes et des déhydro- roténoïdes	8
Nouvelle synthèse de déhydroroténoïdes par application de la condensation thermique	12
 CHAPITRE I - MATIERES PREMIERES -	 14
I.- <u>β-Cétoesters</u>	14
1°) Synthèse et propriétés de la carbéthoxy-4 chroma- none-3	14
2°) Modifications apportées à la synthèse de la carbé- thoxy-4 chromanone-3	19
3°) Propriétés chimiques du β -cétoester	21
4°) Etude par R.P.E. de la carbéthoxy-4 chromanone-3	23
5°) Diméthoxy-6,7 carbéthoxy-4 chromanone-3	23
II.- <u>Phénols</u>	25
CHAPITRE II - ROTENOIDES TETRACYCLIQUES -	27
I.- Roténoïdes tétracycliques obtenus à partir du résorcinol et de ses dérivés	27
1°) Synthèse d'un modèle roténoïdique	27
2°) Synthèse d'un roténoïde tétracyclique naturel : déhydromundusérone	30
II.- Roténoïdes tétracycliques à partir du phloroglucinol et de ses dérivés	31
1°) Condensation avec le phloroglucinol et ses dérivés	32
2°) Synthèse d'un roténoïde naturel : déhydrosermun- done	39
 CHAPITRE III - ROTENOIDES PENTACYCLIQUES -	 40
I.- Roténoïde pentacyclique dérivé du résorcinol : déhydro-dihydro-elliptone	40
II.- Roténoïdes pentacycliques dérivés du phloroglucinol	41

1°) Condensation des carbéthoxy-4 chromanones-3 avec le diméthyl-2,2 dihydroxy-5,7 chromanne	43
2°) Déhydrodihydro-toxicarols	48
3°) Etude comparative des deux séries de composés a) R= H et b) R = OCH ₃	50
4°) Conclusion	57
III.- Synthèse directe de roténoïdes pentacycliques ayant le cycle E non saturé	58
1°) Déhydroelliptone	58
2°) Etude dans la série de la déhydroroténone	59
CHAPITRE IV - PASSAGE DES DEHYDRO-6a- I2a ROTENOIDES SUBSTITUES EN 11 AUX ROTENOIDES VRAIS -	63
CHAPITRE V - ETUDES SPECTRALES -	65
I. Spectrographie U.V.	65
II. Spectrographie I.R.	69
III. Etude des roténoïdes par R.M.N. en milieu acide	72
IV. Etude comparative par spectrométrie de masse des roténoïdes et des déhydroroténoïdes.	75
CHAPITRE VI - HYPOTHESE SUR LE MECANISME DE LA CONDENSATION THERMIQUE -	77
CONCLUSION	87
PARTIE EXPERIMENTALE	89
BIBLIOGRAPHIE	110

PERMIS D'IMPRIMER

DOCTORAT : D . ' E . T . A . T
THESE DE : ES - SCIENCES . PHYSIQUES

NOM : BARAN-MARSZAK
Prénoms : MAURICE
né le 10 Juillet 19.33 à POITIERS Dép^t : VIENNE

1ère THESE : " APPLICATION DE LA METHODE DES "CONDENSATIONS
THERMIQUES" A LA SYNTHESE DES ROTENOÏDES. "

2e THESE, (Propositions faites par l'Université) :



Vu et Approuvé
PARIS, le . . . 5 . MAI . 1971 .

Le Président

de l'Université de PARIS VI

A handwritten signature in dark ink, appearing to be "A. B.", written over a series of horizontal dotted lines.

